Über

Thienopyrimidine und Thienopyrrole

Ulrich Tergau
aus Wilhelmshaven

1962 № 163

Über

Thienopyrimidine und Thienopyrrole

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Ulrich Tergau
aus Wilhelmshaven

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Nov. 1962

Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. Volz

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fießelmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Hans Fießelmann, danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die rege Unterstützung, die er ihr zukommen ließ.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Zusammenfassung 1

T h e o r e t i s c h e r T e i l

A. Über Thienopyrimidine 3

Einleitung 3

I.) Darstellung der verwendeten Thiophanoncarbonsäureester 6

1.) Allgemeines 6

2.) Darstellung und Dehydrierung von 4-Methyl--2,5-dicarbomethoxythiophanon-(3) 7

II.) Ringschlußreaktionen der Thiophanoncarbonsäureester mit Guanidin, Thioharnstoff und Aminoguanidin 9

1.) Reaktionen des 4-Carbomethoxy-thiophanons-(3) 9

a.) Darstellung von 2-Amino-4-hydroxy-5H,7H--thieno[3,4-d] pyrimidin 10

b.) Darstellung von 2-Mercapto-4-hydroxy-5H,7H--thieno[3,4-d] pyrimidin 11

c.) Darstellung von 2-Hydrazino-4-hydroxy-5H,7H--thieno[3,4-d] pyrimidin 12

2.) Reaktionen des 4-Methyl-2-carbomethoxy--thiophanons-(3) 12

a.) Darstellung von 2-Amino-4-hydroxy-7-methyl--6H,7H-thieno[3,2-d] pyrimidin 13

b.) Darstellung von 2-Mercapto-4-hydroxy--7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d] pyrimidin 14

3.) Reaktionen des 2-Methyl-4-carbomethoxy--thiophanons-(3) und des 2,5-Dimethyl-4-carbomethoxy-thiophanons-(3) 14

4.) Kondensationsversuche mit weiteren Thiophanoncarbonsäureester 15

III.) Reaktionen der Dihydrothienopyrimidine 17

1.) Reaktionen des 2-Amino-4-hydroxy-5H,7H--thieno[3,4-d] pyrimidins und seiner Derivate 19

a.) Darstellung des 2-Amino-4-chlor-5H,7H--thieno[3,4-d] pyrimidins 19

Seite

b.) Umsetzungen des 2-Amino-4-chlor-5H,7H--thieno[3,4-d]pyrimidins 20

c.) Darstellung und Konstitutionsbeweis des 2-Acetamino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidins 21

2.) Reaktionen des 2-Amino-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidins und seiner Derivate 24

B. Über Thienopyrrole 27

Einleitung 27

I.) Darstellung von S-substituierten Thiopyrrolidon-carbonsäureestern 32

1.) Anlagerung von Thioglycolsäureäthylester an Pyrrolidoncarbonsäureester 32

2.) Darstellung der Thiopyrrolidoncarbonsäureester 34

3.) Umsetzung von Halogenketonen und Chloracetamid mit 1,4-Dicarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin 35

II.) Darstellung der Thieno[2,3-c]dihydropyrrole 39

1.) Darstellung des 2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy--4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrols 39

2.) Darstellung des 2,4,5-Tricarbäthoxy-3-hydroxy--4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrols und des 2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4-carboxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrols 40

3.) Darstellung des 2-Carbomethoxy-3-hydroxy--4-phenyl-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrols 44

4.) Cyclisierung der unter I,3 dargestellten Verbindungen 45

III.) Versuche zur Aromatisierung der Ringschlußverbindungen 50

IV.) Abbau des 2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H--thieno[2,3-c]pyrrols 51

V.) Darstellung des 1-Carbäthoxy-4-acetylpyrrolidons-(3) 54

VI.) Reaktion von Aminoverbindungen mit Thiophanon-carbonsäureestern 58

1.) Anlagerung von Glycin-methylester an 4-Methyl--2-carbomethoxy-thiophanon-(3) und 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(3) 60

2.) Anlagerung von Anilin an 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3) und Darstellung von 3-Methyl--thieno[3,2-b]chinolon-(9) 62

Seite

Experimenteller Teil

[Carbomethoxymethyl-α,ß-dicarbomethoxy-n-propyl]-sulfid (I) 66

4-Methyl-2,5-dicarbomethoxy-thiophanon-(3) (II) 66

Semicarbazon von II 67

4-Methyl-3-hydroxythiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester (III) 67

2-Amino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (IV) 68

2-Mercapto-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (V) 68

2-Hydrazino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI) 68

2-Amino-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (VII) 69

2-Mercapto-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]-pyrimidin (VIII) 70

2-Amino-4-hydroxy-7-methyl-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (IX) 70

2-Amino-4-hydroxy-5,7-dimethyl-5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidin (X) 71

2-Amino-4-chlor-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XI) 71

2-Amino-4-methoxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XII) 72

2-Amino-4-methylamino-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIII) 72

2,4-Diamino-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIV) 72

2-Acetamino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XV) 73

2-Acetamino-4-methoxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVI) 73

2-Acetamino-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]-pyrimidin (XVII) 74

2-Amino-4-chlor-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (XVIII) 74

2-Amino-4-methoxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (XIX) 75

2-Amino-4-anilino-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (XX) 75

2-Amino-4-mercapto-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]-pyrimidin (XXI) 76

1,4-Dicarbäthoxy-3-carbäthoxymethylmercapto-Δ^3-pyrrolin (XXII) 76

1,4,5-Tricarbäthoxy-3-carbäthoxymethylmercapto-Δ^3-pyrrolin (XXIII) 77

Seite

1,4-Dicarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin (XXIV) 77
2,4-Dinitrophenylderivat von XXIV 77
1,4,5-Tricarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin (XXV) 78
1,4-Dicarbäthoxy-2-mercapto-5-phenyl-Δ^3-pyrrolin (XXVI) 78
2,4-Dinitrophenylderivat von XXVI 78
1,4-Dicarbäthoxy-3-acetonylmercapto-Δ^3-pyrrolin (XXVII) 79
1,3-Bis-[1,4-dicarbäthoxy-3-pyrrolin-3-yl]-dimercapto-aceton (XXVIII) 79
1,4-Dicarbäthoxy-3-[p-Bromphenacyl]-mercapto-Δ^3--pyrrolin (XXIX) 80
1,4-Dicarbäthoxy-3-carbamidomethylmercapto-Δ^3--pyrrolin (XXX) 80
2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XXXI) 81
2,4,5-Tricarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XXXII) 82
2,4,5-Tricarbäthoxy-3-methoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XXXIII) 83
2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4-carboxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol (XXXIV) 83
2,5-Dicarbäthoxy-3-methoxy-4-carbomethoxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol (XXXV) 84
2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4,5-dicarbäthoxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol (XXXVI) 85
2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4-carboxy-5-carbäthoxy-4H,6H--thieno[2,3-c]pyrrol (XXXVII) 86
2,4-Dicarbomethoxy-3-methoxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol (XXXVIII) 87
2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4-phenyl-5-carbäthoxy-4H,6H--thieno[2,3-c]pyrrol (XXXIX) 87
2-Acetyl-3-hydroxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XL) 88
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XL 88
2-Acetyl-3-hydroxy-4-carboxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol (XLI) 89
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLI 89
1,4,5-Tricarbäthoxy-3-carbäthoxymethylmercaptopyrrol (XLII) 90
2,5-Dicarbäthoxy-3-methoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XLIII) 90

Seite

2-Carboxy-3-methoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XLIV) 91
3-Hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrroliumsulfat (XLV) 91
3-Hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrroliumchlorid (XLVI) 92
1-Carbäthoxy-4-acetylpyrrolidon-(3) (XLVII) 92
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLVII 93
1-Carbäthoxy-3-[1'-carbanilidomethylmercapto]-äthyliden--pyrrolidon-(4) (XLVIII) 93
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLVIII 94
1-Carbanilido-3-methyl-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno-[3,4-c]pyrrol (IL) 94
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethylamino-3-hydroxy--4-methylthiophan (L) 95
3-Carbomethoxymethylamino-4,5-dicarbomethoxy-2,5-dihydrothiophen (LI) 95
2-Carbomethoxy-3-anilino-4-methyl-4,5-dihydrothiophen (LII) 96
2-Carbomethoxy-3-anilino-4-methylthiophen (LIII) 96
2-Carboxy-3-anilino-4-methylthiophen (LIV) 97
2-Methyl-thieno[3,2-b]chinolon-(9) (LV) 97

Zusammenfassung.

Ziel der Arbeit war die Darstellung von kondensierten heterocyclischen Ringsystemen, welche außer dem Thiophenskelett noch einen stickstoffhaltigen Ring besitzen. Sie gliedert sich in zwei Abschnitte.

Im ersten Teil wurde eine Anzahl verschieden substituierter Thiophanonmono- und -dicarbonsäureester mit Guanidin, Thioharnstoff und Aminoguanidin umzusetzen versucht. Durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe gelangten wir zu verschiedenen Derivaten des Thieno[3,4-d] pyrimidins und des Thieno-[3,2-d]pyrimidins. Es zeigte sich jedoch, daß sich nur die Thiophanonmonocarbonsäureester umsetzen lassen, die keine oder nur kurze Seitenketten tragen, während Dicarbonsäureester oder Monocarbonsäureester mit langen Seitenketten keine Reaktionen eingehen. Die Ausbeuten an Kondensationsprodukten waren im allgemeinen gering und nahmen mit zunehmender Zahl der Substituenten noch weiter ab.

Die so dargestellten Verbindungen wurden verschiedenen Substitutionsreaktionen unterworfen, wobei insbesondere die in 4-Stellung des Pyrimidinrings befindliche Hydroxylgruppe gegen Chlor ausgetauscht wurde. Dieses erwies sich als leicht beweglich und konnte durch eine Anzahl anderer Substituenten, wie Methoxyl-, Mercapto-, Amino- usf., ersetzt werden. Bei der Acetylierung reagiert dagegen nicht die Hydroxylgruppe, sondern die Aminogruppe in 2-Stellung, wie schlüssig bewiesen wurde.

Im zweiten Teil wurden auf entgegengesetztem Wege verschiedene Pyrrolidoncarbonsäureester mit Thioglycolsäureester, bzw. Thiopyrrolidoncarbonsäureester mit Chloressigester, Chlorketonen und Chloracetamid umgesetzt. Wir gelangten so zu offenkettigen, ungesättigten Thioäthern, die jedoch nicht in allen Fällen cyclisiert werden konnten. Dabei entstanden Derivate des Thieno[2,3-c] pyrrols. Das aus 1,4-Dicarbäthoxypyrrolidon-(3) und Thioglycolsäureäthylester erhältliche

2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c] pyrrol wurde bis zum 3-Hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c] pyrrol abgebaut.

Versuche zur Aromatisierung der Ringschlußverbindungen blieben erfolglos.

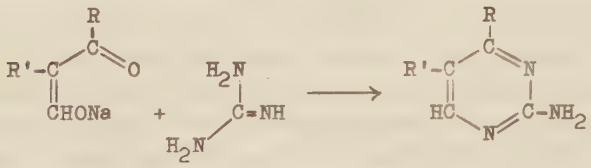
Durch Umsetzung von 1-Carbäthoxy-4-acetylpyrrolidon-(3) mit Thioglycolsäureanilid und nachfolgenden Ringschluß des ungesättigten Thioäthers erhielten wir das 1-Carbanilido-3-methyl-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno[3,4-c] pyrrol. Ein solcher Ringschluß eines ß-Carbanilidomethylmercaptoketons war bislang noch nicht durchgeführt worden.

Der Versuch, umgekehrt durch Umsetzung von Thiophanoncarbonsäureestern mit Glycinester und anschließende Cyclisierung zu analogen Ringschlußverbindungen zu gelangen, führte nur bis zur Stufe der Anlagerungsverbindung bzw. des Enamins. Dagegen gelang durch Kondensation von 2-Carbomethoxy-4-methylthiophanon-(3) mit Anilin, Dehydrierung, Verseifung und Ringschluß die Darstellung des 3-Methyl-thieno[3,2-b] chinolons-(9), welches ähnliche Eigenschaften aufweist wie das isologe 4-Methylacridon.

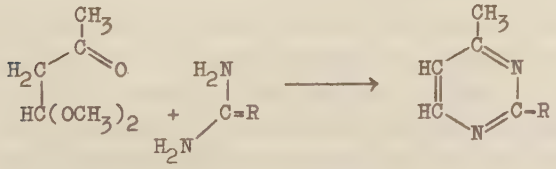
A. Über Thienopyrimidine.

Einleitung.

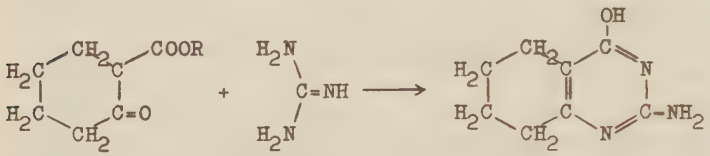
Versuche, durch Kondensation von geeigneten Substanzen mit Harnstoff, Guanidin und ähnlichen Verbindungen zu Derivaten des Pyrimidins zu gelangen, wurden bereits vor Jahrzehnten unternommen. So untersuchte E. Benary[1] 1930 die Einwirkung von Guanidin und Harnstoff auf aliphatische und alicyclische Hydroxymethylenketone, die er entweder als freie Verbindungen oder, falls diese unbeständig waren, in Form ihrer Natriumsalze einsetzte. Er gelangte so zu 4,5-substituierten Derivaten des 2-Aminopyrimidins:



W. Franke und R. Kraft[2] erhielten in neuerer Zeit ähnliche Verbindungen durch Kondensation von Acetessigaldehyd-dimethylacetal bzw. Acetessigaldehyd-bis-dimethylacetal mit Harnstoff, Guanidin, Thioharnstoff und Amidinen in stark salzsaurem Medium:



P.C. Mitter und A. Bhattacharya[3] stellten schon 1926 aus Cyclohexanon-2-carbonsäureester und Guanidin das 2-Amino--4-hydroxy-5,6-cyclohexenopyrimidin, das Analogon des Guanins, dar:

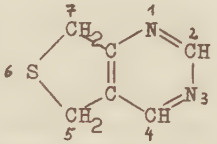


R. Hull[4] und W. Braker[5] untersuchten einige Reaktionen dieser Verbindung sowie die ihres niederen Homologen, des aus Cyclopentanon-2-carbonsäureester und Guanidin dargestellten 2-Amino-4-hydroxy-5,6-trimethylenpyrimidins. Schließlich machten vor kurzem L.O. Ross und Mitarbb.[6] die Reaktionen des Cyclopentanon-2-carbonsäureesters mit Guanidin, Thioharnstoff und S-Methylguanidin zum Gegenstand einer umfassenden Untersuchung.

Da Pyrimidine und Purine Grundkörper einer großen Zahl biologischer Systeme sind, lag die Vermutung nahe, daß die synthetisch dargestellten Pyrimidine und ihre Derivate möglicherweise natürliche Antagonisten dieser Systeme bilden. Ziel der letzteren Arbeiten[4,5,6] war es denn auch in erster Linie, eine möglichst große Anzahl von Pyrimidinderivaten zu synthetisieren und systematisch auf ihre stoffwechselbeeinflussenden Eigenschaften hin zu untersuchen. L.O. Ross und Mitarbb.[6] erhofften beispielsweise von den Derivaten des 2-Amino-4-hydroxy-5,6-trimethylenpyrimidins krebshemmende Eigenschaften. Die vorliegende Arbeit läuft ihren Untersuchungen weitgehend parallel.

Wie ersichtlich, benutzten alle Autoren[1-6] als Reaktionspartner des Guanidins nur aliphatische oder alicyclische Verbindungen. Es schien uns nun von Interesse zu sein, dieselben Reaktionen auch mit geeigneten heterocyclischen Verbindungen, nämlich den Thiophanoncarbonsäureestern durchzuführen. Damit wäre eine bisher noch bestehende Lücke in der Chemie des Thiophens ausgefüllt.

Bei der Nomenklatur unserer Verbindungen hielten wir uns an die Regeln der American Chemical Society, wie sie in The Ring Index, 2. Auflage 1960 festgelegt sind. Nach diesem wird beispielsweise der Grundkörper



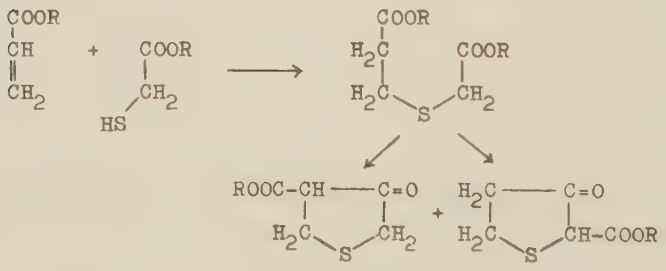
als 5H,7H-Thieno [3,4-d] pyrimidin bezeichnet. Die Numerierung der Substituenten beginnt rechts oben am N-Atom und verläuft im Uhrzeigersinne um das gesamte Ringsystem.

Theoretischer Teil.

I.) Darstellung der verwendeten Thiophanoncarbonsäureester.

1.) Allgemeines.

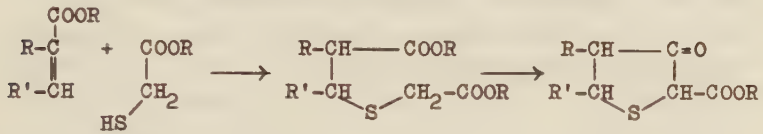
Die verwendeten Thiophanoncarbonsäureester waren mit einer Ausnahme (siehe weiter unten) bereits bekannt. Sie wurden entweder nach der von R.B. Woodward und R.H. Eastman[7] angegebenen Methode oder nach verbesserten Vorschriften von H. Fießelmann und Mitarb.[8,9,10] dargestellt. Das allgemeine Verfahren besteht darin, daß Thioglycolsäure- oder Thiomilchsäureester an geeignete α,ß-ungesättigte Carbonsäureester angelagert werden und die so gewonnenen Thioäther nach der Dieckmann'schen Ringschlußmethode in substituierte Thiophanoncarbonsäureester überführt werden. Im einfachsten Fall ist der Reaktionsverlauf folgender:



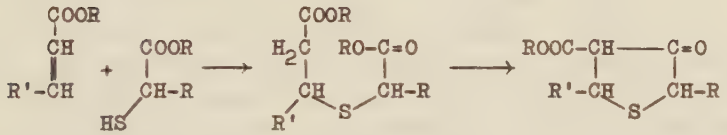
Da die beiden Carbalkoxygruppen und die ihnen benachbarten reaktionsfähigen Methylengruppen hier völlig gleichberechtigt sind und der Ringschluß somit nach zwei Richtungen erfolgen kann, führt die Reaktion in diesem Fall zu zwei isomeren Endprodukten, wobei je nach den Reaktionsbedingungen die eine oder die andere Form bevorzugt wird. Verwendet man geeignet substituierte Ester als Ausgangsstoffe, so kann man natürlich die eine der

beiden Ringschlußmöglichkeiten ausschalten und die Reaktion in die gewünschte Richtung lenken:

a.)



b.)



Insgesamt wurden folgende Thiophanoncarbonsäureester dargestellt und umzusetzen versucht:

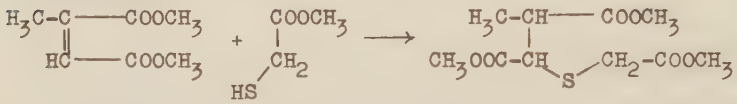
1.) 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3)[7]
2.) 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3)[8]
3.) 5-Phenyl-4-carbomethoxy-thiophanon-(3)[8]
4.) 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(3)[9]
5.) 2-Methyl-4-carbomethoxy-thiophanon-(3)[10]
6.) 2,5-Dimethyl-4-carbomethoxy-thiophanon-(3)[10]
7.) 4-Methyl-2,5-dicarbomethoxy-thiophanon-(3)

In den meisten Fällen erfolgte die Darstellung nach der in der Originalliteratur angegebenen Vorschrift. Lediglich im Fall 6) modifizierten wir das Verfahren etwas, so daß wir größere Mengen des Thioäthers mit höherer Ausbeute verarbeiten konnten.

2.) Darstellung und Dehydrierung von 4-Methyl-2,5-dicarbomethoxythiophanon-(3) (II).

Citraconsäuredimethylester wurde mit der äquimolaren Menge Thioglycolsäureester vermischt und tropfenweise mit Piperidin versetzt, wobei die Temperatur bei 30 - 40° gehalten wurde. Zum Abschluß wurde 2 Stunden auf 80° er-

hitzt, wobei sich das Reaktionsprodukt schwach gelb färbte. Das [Carbomethoxymethyl-α,ß-dicarbomethoxy-n-propyl]--sulfid I entstand in praktisch quantitativer Ausbeute. Eine Probe destillierte bei 126-127°/0,4 mm und bildete ein schwach grünlich gefärbtes Öl:



(I)

I wurde ohne weitere Reinigung in benzolischer Lösung bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren zu einer Suspension von frisch bereitetem Natriummethylat in Benzol getropft, wobei sich das Gemisch erwärmte und gelb färbte. Zur Beendigung der Reaktion wurde 2 Stunden unter Rühren auf dem Wasserbad erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Zersetzung des Reaktionsgemisches erfolgte unter guter Kühlung mit verdünnter Schwefelsäure. Nach der Aufarbeitung ging das 4-Methyl--2,5-dicarbomethoxy-thiophanon-(3) II bei 127-132°/0,8 mm in einer Ausbeute von 69 % über.

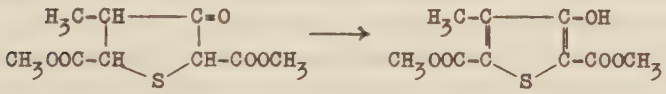
(I) (II)

II ist ein tiefgelbes, übelriechendes Öl, welches nach abermaliger Rektifikation bei 127°/0,8 mm siedete. In methanolischer Lösung gibt es eine schöne tiefblaue Eisen-(III)-chloridreaktion, die nach einiger Zeit allmählich verblaßt.

Das Semicarbazon bildet sich aus II, Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat in wässrigem Methanol beim Stehen über Nacht und schmilzt bei 182°. Das 2,4-Dinitro-

phenylhydrazon fällt dagegen nur in öliger Form an und konnte nicht kristallin erhalten werden.

In Anlehnung an eine Vorschrift von H. Schädler[8] erhielten wir durch vorsichtige Bromierung von II in Chloroformlösung direkt den 4-Methyl-3-hydroxythiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester III in einer Ausbeute von 15 %:



(II) (III)

Auch hier tritt also, wie berichtet[8], sofortige Abspaltung von HBr ohne Ausbildung eines bromierten Zwischenproduktes ein. III bildet aus Methanol farblose Kristalle, die bei 107 - 108° schmelzen und wie II in Methanol eine blaue, aber beständige Eisen-(III)-chloridreaktion zeigen.

II.) Ringschlußreaktionen der Thiophanon-carbonsäureester mit Guanidin, Thioharnstoff und Aminoguanidin.

1.) Reaktionen des 4-Carbomethoxy-thiophanons-(3).

L.O. Ross und Mitarbb.[6] waren bei ihren Untersuchungen vom Cyclopentanon-2-carbonsäureester ausgegangen und hatten durch mehrstündiges Erhitzen des Esters mit Guanidin oder Thioharnstoff in absolutem Äthanol die entsprechenden Kondensationsprodukte in Ausbeuten von 48 % bzw. 26 % erhalten, wobei sich im Falle des Thioharnstoffs wegen dessen geringerer Basizität die Kondensation nur durch Zusatz von Natriummethylat erzwingen ließ. Die Autoren beschreiben die erhaltenen Substanzen als kristalline, weiße, thermisch sehr beständige Verbin-

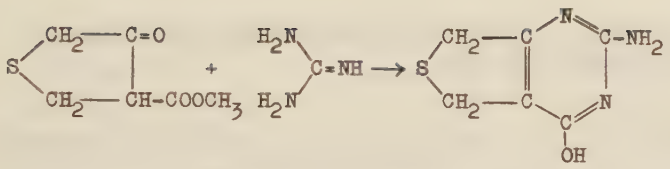
dungen, die erst oberhalb 300° schmelzen und sich wegen der aciden Natur der Oxygruppe leicht in verdünnten Laugen lösen.

Wir begannen unsere Untersuchungen mit dem Schwefelanalogon des Cyclopentanon-2-carbonsäureesters, dem 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3), und hielten uns zunächst genau an die Vorschriften der genannten Autoren. Wir erhielten so Verbindungen, die den von Ross und Mitarbb. beschriebenen in jeder Hinsicht ähneln. Auch sie lösen sich leicht in verdünnten Laugen, während sie in konzentrierten Alkalien schwerer und nur in der Wärme löslich sind. Völlig unlöslich sind sie dagegen in Säuren und sämtlichen unpolaren Lösungsmitteln. In heißem Alkohol und heißem Wasser lösen sie sich wenig (<1 g/100 ml), gut dagegen in heißem Pyridin und Dimethylformamid.

a.) Darstellung von 2-Amino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidin (IV).

Nach R.B. Woodward und R.H. Eastman[7] entsteht das 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3) in einer flüssigen und einer kristallinen Form, die nebeneinander beständig sind und dieselben Derivate geben. Wir setzten beide Komponenten getrennt ein.

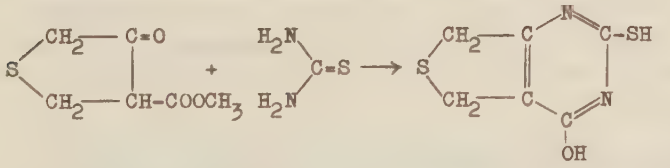
Äquimolare Mengen f e s t e s 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3) und Guanidincarbonat wurden in absolutem Äthanol über Nacht am Rückfluß gekocht, wobei das Guanidincarbonat allmählich in Lösung ging. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen. Beim Ansäuern mit Eisessig fiel IV als hellbrauner Niederschlag aus. Die Ausbeuten lagen bei mehreren Ansätzen durchweg bei 40 - 45 %. Aus Wasser kristallisiert es in weißen Nadeln, die erst oberhalb 300° schmelzen.



(IV)

Die Einwirkung von Guanidincarbonat auf f l ü s s i g e s 4-Carbomethoxy-thiophanon führte dagegen nur mit Ausbeuten von 5 - 8 % zum Kondensationsprodukt IV. Da - wie durch Ausfrieren in Aceton-Trockeneis festgestellt wurde - die flüssige Komponente selbst bei tiefen Temperaturen noch eine beträchtliche Menge an fester gelöst enthält, ist anzunehmen, daß auch in diesem Falle die feste Modifikation für den Ringschluß verantwortlich ist, während die flüssige unter den angegebenen Bedingungen überhaupt nicht reagiert. Im folgenden wurde nur noch die feste Komponente verwendet.

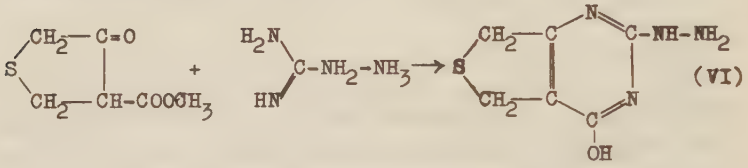
b.) Darstellung von 2-Mercapto-4-hydroxy-5H,7H-thieno [3,4-d] - pyrimidin (V).



(V)

4-Carbomethoxy-thiophanon-(3) wurde mit der fünffach molaren Menge Thioharnstoff in absolut äthanolischer Lösung zum Sieden erhitzt, tropfenweise mit einem Überschuß von Natriummethylat in Äthanol versetzt und noch einige Stunden am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei IV. V fiel in einer Ausbeute von 21 % als weißes Pulver an; aus Wasser kristallisiert es ebenfalls in weißen Nadeln, die erst oberhalb 300° schmelzen.

c.) Darstellung von 2-Hydrazino-4-hydroxy-5H,7H-thieno-[3,4-d]pyrimidin (VI).



(VI)

Hier wurde von vornherein ein anderes Verfahren angewendet, welches sich bei der Kondensation des 4-Methyl-2--carbomethoxy-thiophanons-(3) mit Guanidin (s. nächstes Kapitel) als erfolgreich erwiesen hatte: 4-Carbomethoxy--thiophanon-(3) wurde mit der doppelt molaren Menge an freiem Aminoguanidin (hergestellt aus Aminoguanidin-hydrochlorid und der äquivalenten Menge Natriummethylat) in methanolischer Lösung erhitzt und ein Überschuß von Natriummethylat in Methanol auf einmal hinzugegeben. Dabei fiel VII bereits kristallin in einer Ausbeute von 45 % aus. Der saure Charakter der -OH-Gruppe ist bei dieser Verbindung also viel weniger stark ausgeprägt als bei V, es bildet sich kein Natriumsalz mehr. Aus Wasser kristallisiert VII in weißen Fasern, die um 300° schmelzen.

2.) Reaktionen des 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanons-(3).

Da das unsubstituierte 2-Carbomethoxy-thiophanon-(3) nach R.B. Woodward und R.H. Eastman[7] nur im Gemisch mit seinem 4-Isomeren entsteht und nicht von ihm getrennt werden kann, wählten wir als einfachstes Beispiel eines Thiophanon-2-carbonsäureesters das 4-Methyl-2-carbomethoxythiophanon, um durch Kondensation mit Guanidin und Thioharnstoff zu Verbindungen zu gelangen, die den Schwefel in Nachbarstellung zum Pyrimidinring tragen. Hier zeigte sich, daß die Reaktion nur unter energischeren Bedingungen und mit schlechteren Ausbeuten verlief als beim 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3). Mit Aminoguanidin

trat unter denselben Bedingungen wie bei VI überhaupt keine Reaktion ein, mit Guanidin gelang sie nur bei Anwendung von Natriummethylat als Kondensationsmittel.

Die Eigenschaften dieser Reaktionsprodukte entsprechen völlig denen der im vorigen Kapitel besprochenen.

a.) Darstellung von 2-Amino-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidin (VII).

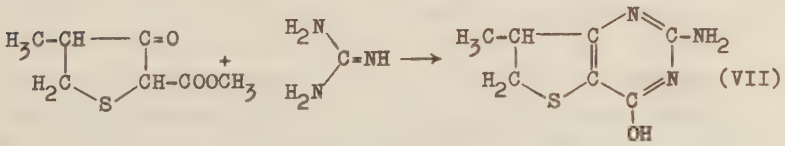
Diese Verbindung bildete sich wesentlich schwerer als das entsprechende IV. Um die optimalen Bedingungen zu finden, variierten wir das Verfahren systematisch:

a. Mit Guanidincarbonat allein - wie bei der Darstellung von IV - reagierte der Ester selbst nach tagelangem Kochen überhaupt nicht.

b. Bei gleichzeitigem Zusatz eines Überschusses von Natriummethylat und halbtätigem Kochen entstand VII zu 15 % d.Th.

c. Bei Anwendung eines Überschusses einer methanolischen Lösung von freiem Guanidin, nachfolgendem Zusatz von überschüssiger Methylatlösung und zweistündigem Kochen betrug die Ausbeute 27 %.

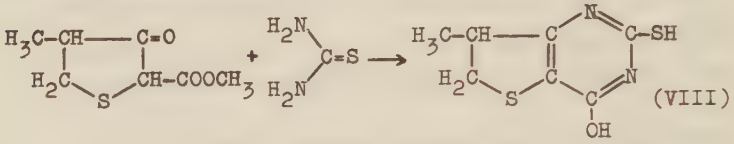
d. Bei sofortiger Anwendung einer Lösung, die freies Guanidin und Methylat im Überschuß enthielt, entstand nach halbstündigem Erhitzen VII mit einer Ausbeute von 37 % d.Th.



(VII)

VII fiel beim Ansäuern der methanolischen Reaktionslösung mit Eisessig nach einigen Sekunden in Form feiner, durch Verunreinigungen grünlich gefärbter Nadeln aus. Aus Wasser umkristallisiert schmilzt es oberhalb 280°.

b.) Darstellung von 2-Mercapto-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidin (VIII).

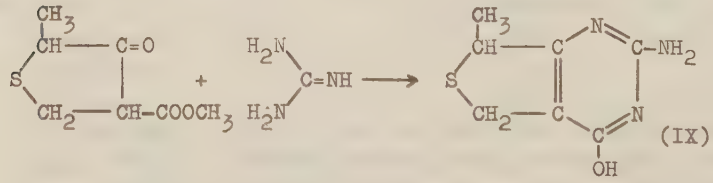


(VIII)

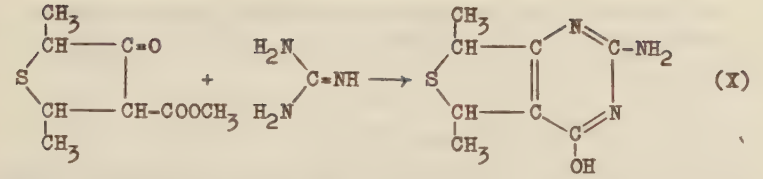
Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog VII. Beim Ansäuern der methanolischen Reaktionslösung mit Eisessig fiel VIII mit einer Ausbeute von 15 % aus. Aus Wasser kristallisiert es in weißen Fasern, die oberhalb 280° schmelzen.

3.) Reaktionen des 2-Methyl-4-carbomethoxy-thiophanons-(3) und des 2,5-Dimethyl-4-carbomethoxy-thiophanons-(3).

Zur Vervollständigung der gewonnenen Resultate wurden Kondensationsversuche mit einigen höheren Homologen des 4-Carbomethoxy-thiophanons-(3) und Guanidin unternommen. Hier machten wir ähnliche Beobachtungen wie bei der Darstellung von VII: mit zunehmender Zahl der Methylgruppen nahm die Tendenz zur Kondensation und damit die Ausbeute stetig ab. Das 2-Amino-4-hydroxy-7-methyl--5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin IX entstand auf demselben Wege wie IV noch in einer Ausbeute von 27 %, während sein höheres Homologes, das 2-Amino-4-hydroxy-5,7-dimethyl-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin X, sich nur noch zu 12 % bildete:



(IX)



(X)

Versuche, die Ausbeuten durch Anwendung von freiem Guanidin und Zusatz von Natriummethylat zu verbessern, blieben in diesen beiden Fällen erfolglos: IX entstand nach der für VII angegebenen Vorschrift nur zu 5 %, X überhaupt nicht mehr.

Aus Wasser umkristallisiert bildet IX feine verfilzte schneeweiße Fasern, X kurze Nadeln. Der zunehmende Einfluß der Seitenketten äußert sich in einer Herabsetzung des Schmelzpunktes: IX schmilzt bei langsamem Erhitzen unter Zersetzung bei 263 - 265°, X ebenfalls unter Zersetzung bei 268 - 270°.

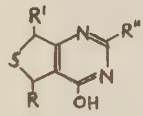
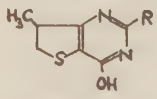
4.) Kondensationsversuche mit weiteren Thiophanoncarbonsäureestern.

Außer den bereits genannten Estern wurden noch 5-Phenyl--4-carbomethoxy-thiophanon-(3), 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(3) und 4-Methyl-2,5-dicarbomethoxy-thiophanon-(3) mit Guanidin umzusetzen versucht. Alle diese Versuche blieben erfolglos; weder mit Guanidincarbonat allein, noch mit Guanidincarbonat und Natriummethylat, noch mit freiem Guanidin und Methylat gelangten wir zu den angestrebten Kondensationsprodukten. In den beiden letzten Fällen hinterblieben nach dem Abziehen des Lösungsmittels jeweils hellbraune, sirupöse Massen, die sich leicht in Wasser lösten; aus der angesäuerten Lösung fielen jedoch selbst nach Tagen keine Kristalle aus. Der Sirup gab in beiden Fällen eine intensive Eisen-(III)-chloridreaktion zum Zeichen, daß zumindest die Enolgruppierung der Ester bei der Reaktion nicht angegriffen worden war. Es ist möglich, daß sich hier durch teilweise Verseifung die

Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Thiophanoncarbonsäuren gebildet hatten, doch wurde diese Frage nicht weiter untersucht.

Tabelle 1

Übersicht über die dargestellten Dihydrothienopyrimidine.

	lfd. Nr.	Bezeichnung	Schmelzpunkt	Ausbeute in %
R =R'=H R"=NH_2	IV	2-Amino-4-hydroxy--5H,7H-thieno [3,4-d] -pyrimidin	> 300°	40-45
R =R'=H R"=SH	V	2-Mercapto-4-hydroxy--5H,7H-thieno [3,4-d] -pyrimidin	> 300°	21
R =R'=H R"=NH-NH_2	VI	2-Hydrazino-4-hydroxy--5H,7H-thieno [3,4-d] -pyrimidin	> 300°	45
R =H, R'=CH_3 R"=NH_2	IX	2-Amino-4-hydroxy-7--methyl-5H,7H-thieno-[3,4-d] pyrimidin	263-265°	27
R =R'=CH_3 R"=NH_2	X	2-Amino-4-hydroxy-5,7--dimethyl-5H,7H-thieno-[3,4-d] pyrimidin	268-270°	12
				
R =NH_2	VII	2-Amino-4-hydroxy-7--methyl-6H,7H-thieno-[3,2-d] pyrimidin	> 280°	36
R =SH	VIII	2-Mercapto-4-hydroxy-7--methyl-6H,7H-thieno-[3,2-d] pyrimidin	> 280°	15

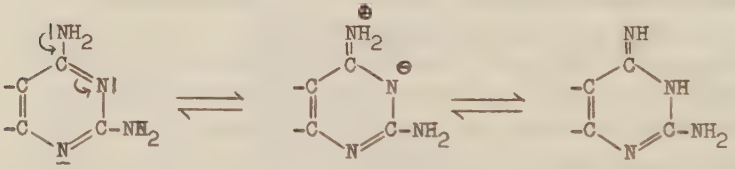
III.) Reaktionen der Dihydrothienopyrimidine.

Für die weiteren Untersuchungen wurden die Verbindungen IV und VII ausgewählt, da hier die benötigten Thiophanoncarbonsäureester in größeren Mengen hergestellt werden konnten und bei der Kondensation die besten Ausbeuten ergaben.

Wie bereits erwähnt, sind die Dihydrothienopyrimidine sehr beständige Verbindungen, welche chemischen Reaktionen nur unter energischen Bedingungen zugänglich sind. Der basische Charakter der $-NH_2$-Gruppe ist nur sehr schwach ausgeprägt, wie aus der völligen Säureunlöslichkeit der Verbindungen hervorgeht; infolgedessen gelang es nicht, sie zu diazotieren und zu Farbstoffen zu kuppeln. Versuche, die ausgeprägt saure -OH-Gruppe mit Dimethylsulfat zu methylieren, mißlangen ebenso; die Methylierung mit Diazomethan (auf die später noch eingegangen wird) erfolgte erst nach tagelangem Stehen und mit geringer Ausbeute. Ebenso scheiterten Versuche, IV durch Reduktion mit elementarem Schwefel in Dimethylformamid in ein quasiaromatisches System zu überführen oder durch Oxydation mit Wasserstoffoxyd per in Eisessig zu einem Sulfon zu gelangen. Dagegen erhielten wir mit Essigsäureanhydrid leicht und mit guter Ausbeute die N-Acetylderivate und mit Phosphoroxychlorid die 4-Chlorderivate. Besonders letztere erwiesen sich wegen ihres leicht beweglichen Chlors als sehr reaktionsfähig und zu vielen Umsetzungen geeignet.

Bemerkenswert ist, daß die Derivate, die durch Substitution der -OH-Gruppe entstanden, wesentlich - nämlich um rund 100° - tiefere Schmelzpunkte besitzen als die Muttersubstanzen. Der Grund dafür ist wohl darin zu suchen, daß bei diesen der stark acide Wasserstoff der -OH-Gruppe als Proton abgespalten wird und sich unter Ausbildung eines inneren Salzes mit Betainstruktur an den benachbarten Ringstickstoff anlagern kann:

Wird die -OH-Gruppe durch einen neutralen Rest wie -Cl oder $-OCH_3$ substituiert, so fallen die Voraussetzungen für die Ausbildung eines inneren Salzes natürlich fort; infolgedessen müssen die Schmelzpunkte solcher Derivate wesentlich niedriger liegen als die der Muttersubstanzen, was auch tatsächlich durchweg der Fall ist. Besonders eindrucksvoll zeigen sich diese Gesetzmäßigkeiten, wenn man -OH einmal gegen $-NH_2$ und einmal gegen $-NH-CH_3$ austauscht. Im ersten Fall übt der Kern auf die Aminogruppe eine elektronensaugende Wirkung aus, welche die Abspaltung von H^+ und damit die Ausbildung eines inneren Salzes begünstigt:

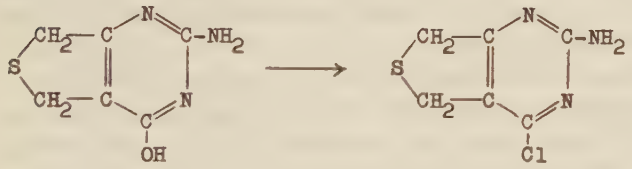


In Übereinstimmung mit dieser Theorie liegt der Schmelzpunkt dieser Verbindung sehr hoch (260°). Im zweiten Fall jedoch wird die elektronensaugende Wirkung des Kerns weitgehend durch den Elektronenschub der $-CH_3$-Gruppe aufgehoben; es kommt nicht zur Abspaltung von H^+ und somit nicht zur Ausbildung eines inneren Salzes. Die Verbindung schmilzt infolgedessen schon bei einer wesentlich niedrigeren Temperatur (124°).

1.) Reaktionen des 2-Amino-4-hydroxy-5H,7H-thieno [3,4-d] - pyrimidins (IV) und seiner Derivate.

Als Ausgangssubstanz wurde immer das Rohprodukt eingesetzt, da die Reinigung durch Umkristallisation mit beträchtlichen Verlusten verbunden ist.

a.) Darstellung des 2-Amino-4-chlor-5H,7H-thieno [3,4-d] - pyrimidins (XI).



(IV) (XI)

IV wurde mit einigen ml Dimethylanilin und einem Überschuß von Phosphoroxychlorid bis zur vollständigen Lösung am Rückfluß erhitzt, das Reaktionsprodukt abgekühlt und auf Eis gegossen. Aus der braunen Lösung fiel XI beim Neutralisieren als hellbraunes Pulver in einer Ausbeute von 67 % aus. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus 30%igem Eisessig erhielten wir es als weißes Kristallpulver, das sich zwischen 215 und 220° zersetzte. Das Rohprodukt war ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen geeignet.

Längeres Erhitzen hatte hier - im Gegensatz zu den von L.O. Ross[4] gemachten Angaben - kein Absinken der Ausbeute zur Folge. Die angeführte Ausbeute von 67 % erhielten wir nach einer Kochzeit von 4,5 Stunden, doch auch nach nur 45minütigem Erhitzen betrug die Ausbeute 63 %. Dagegen ist sie wesentlich geringer, wenn man ohne Zusatz von Dimethylanilin arbeitet. Zwei Versuche ergaben hier Ausbeuten um 20 %.

b.) Umsetzungen des 2-Amino-4-chlor-5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidins (XI).

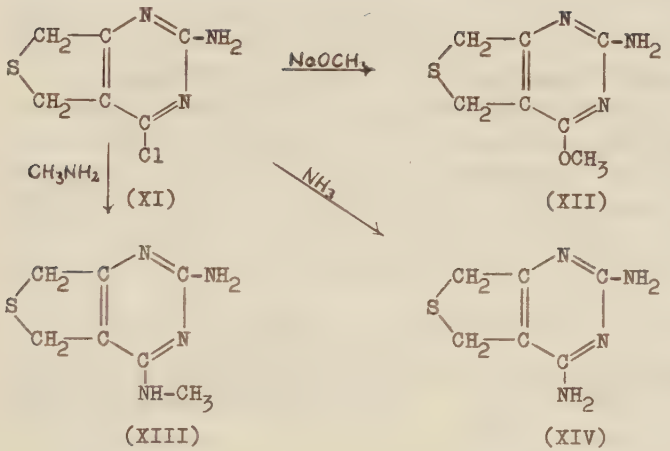
Das Methoxyderivat XII erhielten wir durch mehrstündiges Erhitzen von XI mit Natriummethylat in Xylolsuspension mit einer Ausbeute von 61 %. Aus Wasser umkristallisiert bildet es weiße Fasern vom Schmelzpunkt 172°.

Das Methylaminoderivat XIII entstand durch fünfzehnstündiges Erhitzen von XI mit überschüssiger 30%iger Methylaminlösung in äthanolischer Suspension auf 180° im Schüttelautoklaven. Hierbei bildet sich zunächst das alkohollösliche Hydrochlorid. Zur Darstellung der freien Verbindung wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und XIII mit verdünnter Natronlauge ausgefällt. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 75 %. Aus wenig Wasser kristallisiert XIII in hellgelben Tafeln, die bei 124° unter Zersetzung schmelzen.

Nach demselben Verfahren erhielten wir aus XI und ammoniakgesättigtem Äthanol das Aminoderivat XIV mit einer Ausbeute von 60 %. Die freie Verbindung bildet sich direkt im Autoklaven in dicken, büschelförmig angeordneten Säulen, die - im Gegensatz zu XIII - in verdünnten Mineralsäuren unlöslich sind. Dies erklärt sich bei der Betrachtung der Mesomeriemöglichkeiten von XIII und XIV: bei XIV sind die freien Elektronenpaare des Aminostickstoffs infolge der elektronensaugenden Wirkung der Ringstickstoffe zum Kern hin verschoben und stehen für eine Protonenaddition nicht mehr zur Verfügung. Bei XIII gleicht dagegen der Elektronenschub der $-CH_3$-Gruppe die Verschiebung des freien Elektronenpaares von der Aminogruppe zum Kern wieder aus; hier kann also Protonenanlagerung und damit Salzbildung eintreten.

XIV kristallisiert aus wenig Wasser in schwach gelblich gefärbten Schuppen, die sich bei 255 - 260° zersetzen.

Übersicht:

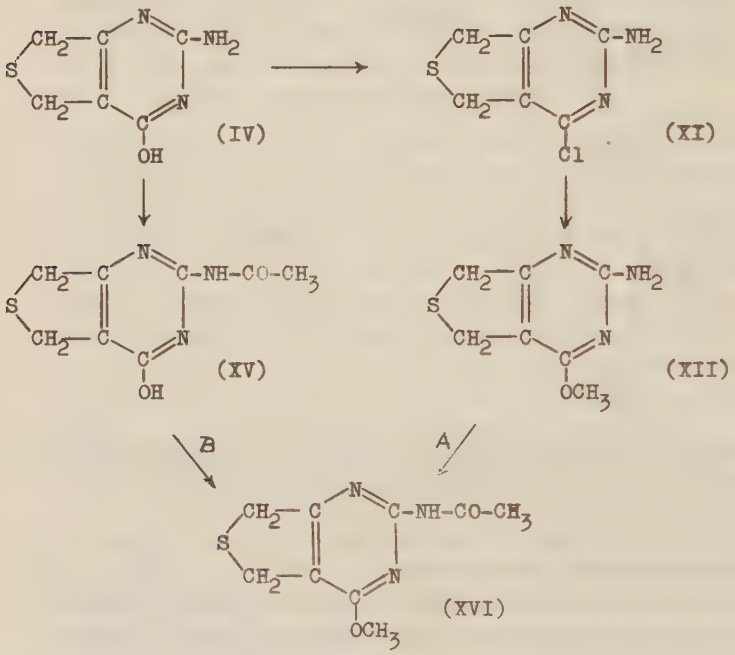


c.) Darstellung und Konstitutionsbeweis des 2-Acetamino-4--hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidins (XV).

IV wurde mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid und einigen Tropfen Pyridin erhitzt. Nach wenigen Minuten ging es in Lösung, gleichzeitig schied sich XV kristallin aus. Es wurde noch eine Stunde am Rückfluß gekocht und die abgekühlte Reaktionslösung mit Sodalösung zersetzt. XV hinterblieb in einer Ausbeute von 67 %; aus Wasser kristallisiert es in fettigglänzenden Schuppen, die erst oberhalb 280° schmelzen.

Da unter den beschriebenen Bedingungen sowohl die -OH- als auch die $-NH_2$-Gruppe acetyliert werden kann, stand zunächst nicht fest, ob bei der Reaktion ein -O-Acetyl- oder ein -N-Acetylderivat entstanden war. Zwar deutete die Alkalilöslichkeit von XV darauf hin, daß die Oxygruppe erhalten geblieben und nur die Aminogruppe acetyliert worden war. Der endgültige Beweis konnte jedoch durch die Synthese des 2-Acetamino-4-methoxy-5H,7H-

-thieno[3,4-d]pyrimidins XVI auf zwei verschiedenen Wegen erbracht werden:



Gelang es nachzuweisen, daß beide Reaktionswege zum selben Endprodukt XVI führen, so wäre damit die Konstitution von XV eindeutig bewiesen.

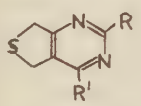
Weg A: Die Acetylierung von XII erfolgte auf dieselbe Weise wie die von IV. XVI entstand glatt in einer Ausbeute von 69 %. Aus Wasser kristallisiert es in schneeweißen Fasern vom Fp. 165°.

Weg B: Die Methylierung von XV stieß dagegen auf viel größere Schwierigkeiten. Die normale Methode der Umsetzung mit Diazomethan versagte zunächst wegen der völligen Unlöslichkeit von XV in den gebräuchlichen Lösungsmitteln wie Äther oder Tetrahydrofuran.

Erst als wir Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendeten und die Diazomethanlösung zwei Tage lang einwirken ließen, gelang die Methylierung. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterblieb ein braunes Öl, welches beim Anreiben kristallisierte; nach dem Umkristallisieren aus Wasser erhielten wir XVI in einer Ausbeute von 27 %. Der um ca. 15° niedrigere Schmelzpunkt und das große Schmelzintervall zeigten jedoch, daß es noch stark mit XV verunreinigt war. Durch dreimaliges Umkristallisieren unter Zusatz von Aktivkohle gelang es schließlich,

Tabelle 2

Übersicht über die Derivate des 2-Amino-4-hydroxy-5H,7H--thieno[3,4-d]pyrimidins (IV).

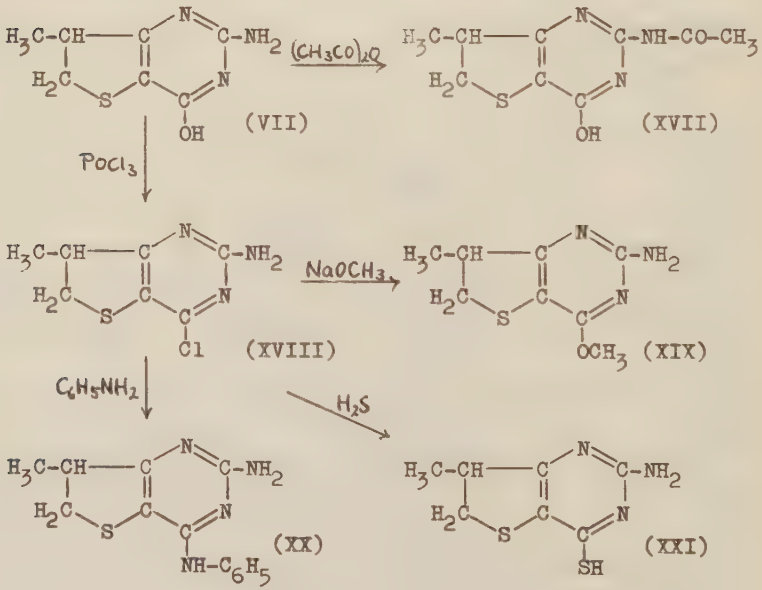
	lfd. Nr.	Bezeichnung	Schmelzpunkt	Ausbeute in %
R = NH_2 R' = Cl	XI	2-Amino-4-chlor--5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidin	215-220°(Z)	67
R = NH_2 R' = OCH_3	XII	2-Amino-4-methoxy--5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidin	172°	61
R = NH_2 R' = $NH-CH_3$	XIII	2-Amino-4-methylamino--5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidin	124°(Z)	75
R = NH_2 R' = NH_2	XIV	2,4-Diamino-5H,7H--thieno[3,4-d]-pyrimidin	255-260°(Z)	60
R = $NH-CO-CH_3$ R' = OH	XV	2-Acetamino-4-hydroxy--5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidin	> 280°	67
R = $NH-CO-CH_3$ R' = OCH_3	XVI	2-Acetamino-4-methoxy--5H,7H-thieno[3,4-d]-pyrimidin	165°	69

den Schmelzpunkt auf 163° zu erhöhen. Der Mischschmelzpunkt mit der nach A dargestellten Verbindung zeigte keine Depression mehr. Damit war der Nachweis erbracht, daß es sich bei XV um ein N-Acetylderivat handelt.

2.) Reaktionen des 2-Amino-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H-thieno-[3,2-d]pyrimidins (VII) und seiner Derivate.

Die Reaktionen von VII und die seines Chlorderivats XVIII unterschieden sich erwartungsgemäß kaum von denen der Verbindungen IV und XI; die Reaktionsprodukte besitzen ähnliche Eigenschaften wie die vergleichbaren Derivate von IV und XI, doch liegen ihre Schmelzpunkte durchweg niedriger.

Übersicht:

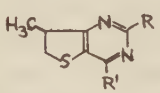


XVII entstand auf demselben Wege wie XV mit einer Ausbeute von 57 %. Aus Wasser bildet es glänzende Blättchen vom Fp. 242°.

XVIII bildete sich analog XI aus VII und Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Dimethylanilin. Hier trat die Reaktion beim Zusammengeben der Komponenten spontan unter Aufschäumen und Erwärmung ein; nach halbstündigem Kochen der resultierenden gelben Lösung und Aufarbeiten wie üblich erhielten wir XX in einer Ausbeute von 66 %. Aus 30%igem Eisessig kristallisiert es in feinen grünstichigen Nadeln vom Fp. 179°.

Tabelle 3

Übersicht über die Derivate des 2-Amino-4-hydroxy--7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidins (VII).

	lfd. Nr.	Bezeichnung	Schmelzpunkt	Ausbeute in %
R = $NH-CO-CH_3$ R' = OH	XVII	2-Acetamino-4-hydroxy--7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidin	242°	57
R = NH_2 R' = Cl	XVIII	2-Amino-4-chlor--7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidin	179°	66
R = NH_2 R' = OCH_3	XIX	2-Amino-4-methoxy--7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidin	151°	81
R = NH_2 R' = $NH-C_6H_5$	XX	2-Amino-4-anilino--7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidin	185°	79
R = NH_2 R' = SH	XXI	2-Amino-4-mercapto--7-methyl-6H,7H--thieno[3,2-d]pyrimidin	260° subl.	49

Wie bei XI ist auch in dieser Verbindung das Chlor sehr reaktionsfähig und leicht gegen andere Substituenten austauschbar. So erhielten wir das Methoxyderivat XIX analog XII in einer Ausbeute von 81 %. Es läßt sich aus viel Wasser umkristallisieren und bildet weiße Blättchen, die bei 151° schmelzen.

Das Anilinoderivat XX entsteht bei fünfzehnstündigem Erhitzen einer Suspension von XVIII in Anilin und Äthanol auf 150° im Schüttelautoklaven mit einer Ausbeute von 79 %. Es fällt aus der Reaktionslösung mit verdünnter NaOH als weißes Pulver aus und läßt sich durch Lösen in warmem Methanol und vorsichtiges Versetzen mit Wasser reinigen. Es bildet körnige Kristalle vom Fp. 185°, die in verdünnten Mineralsäuren löslich sind.

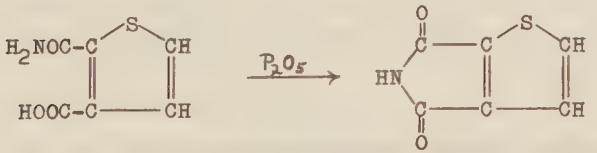
Durch achtstündiges Erhitzen von XVIII und einer mit H_2S gesättigten Lösung von $NaOCH_3$ in absolutem Äthanol auf 120° im Schüttelautoklaven erhielten wir das 4-Mercaptoderivat XXI als schöne, dicke, gelbe Nadeln in einer Ausbeute von 49 %. Es kristallisiert aus viel Wasser in feinen, gelben, verfilzten Nadeln, die ab 260° langsam, ohne zu schmelzen, sublimieren. XXI ist in verdünnten Mineralsäuren mit gelber Farbe löslich, in verdünnten Alkalien löst es sich farblos.

B. Über Thienopyrrole.

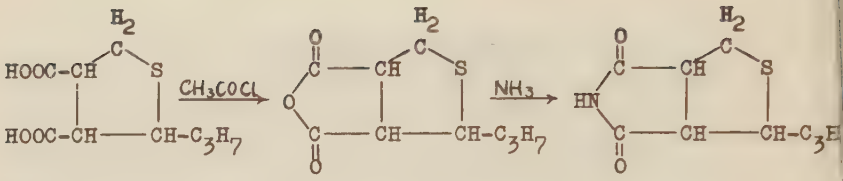
Einleitung.

Vorschriften über die Darstellung von einfachen Thienopyrrolen oder ihrer Derivate finden sich in der einschlägigen Literatur nur vereinzelt; die dargestellten Verbindungen dieses Typus waren meist Nebenprodukte von Arbeiten, die ganz andere Resultate zum Ziel hatten. Sie sind für die vorliegende Arbeit weniger wichtig und sollen deshalb nur der Vollständigkeit halber kurz gestreift werden.

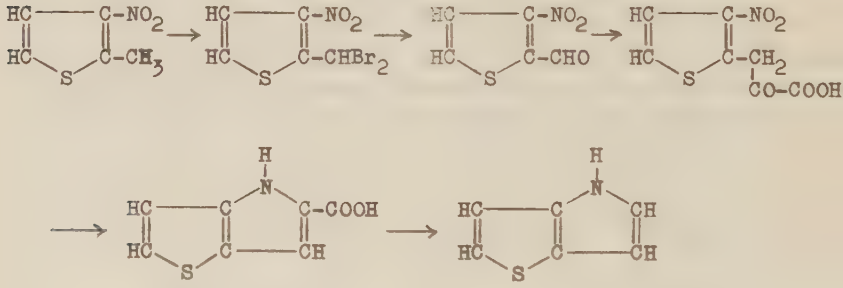
Ein Derivat des 5H-Thieno[2,3-c]pyrrols, das Thiophen-2,3-dicarbonsäureimid, wurde erstmals 1937 von R.P. Linstead und Mitarbb.[11] aus dem Monamid der Thiophen-2,3-dicarbonsäure durch Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxyd dargestellt und zur Gewinnung von phthalocyaninähnlichen Farbstoffen verwendet:



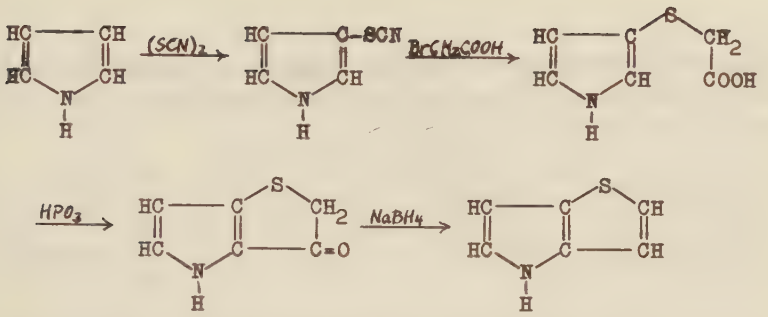
Ein analog gebautes Derivat des 4H-Thieno[3,4-c]pyrrolidins, nämlich das 2-Propylthiophan-3,4-dicarbonsäureimid, stellten B.R. Baker und Mitarbb.[12] 1947 im Verlauf ihrer Forschungen über die Totalsynthese des Biotins aus der 2-Propyl-thiophan-3,4-dicarbonsäure her:



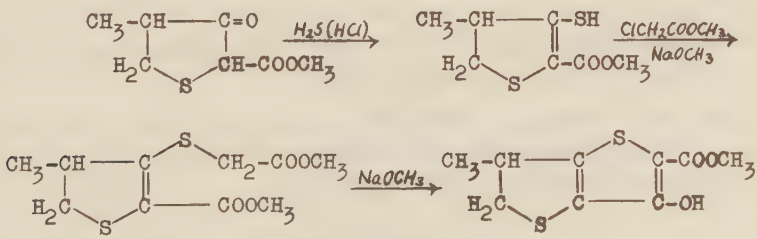
Alle diese Darstellungen gingen von Derivaten des Thiophens aus und beschränkten sich auf die Gewinnung von Dicarbonsäureimiden des Thiophens oder Thiophans; nie wurde der Versuch gemacht, einen umfassenden Überblick über das gesamte Gebiet der Thienopyrrole zu gewinnen oder auch die Grundkörper dieser Verbindungsklasse darzustellen. Erst 1957 beschäftigten sich H.R. Snyder und Mitarbb.[13] eingehend mit dem Thieno[3,2-b]pyrrol; die Darstellung gelang ihnen auf zwei verschiedenen Wegen, die einmal vom Thiophen, ein zweites Mal vom Pyrrol ausgingen:



Wesentlich eleganter und mit besseren Ausbeuten verlief die vom Pyrrol ausgehende Darstellungsmethode, die durch Anlagerung von Dirhodan an Pyrrol bei -70°, Austausch von -CN gegen den Essigsäurerest, Ringschluß mit sirupöser Phosphorsäure und Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol zum Thieno[3,2-b]pyrrol führte. Die Verbindung wird beschrieben als farblose Kristalle vom Fp. 25-28°:

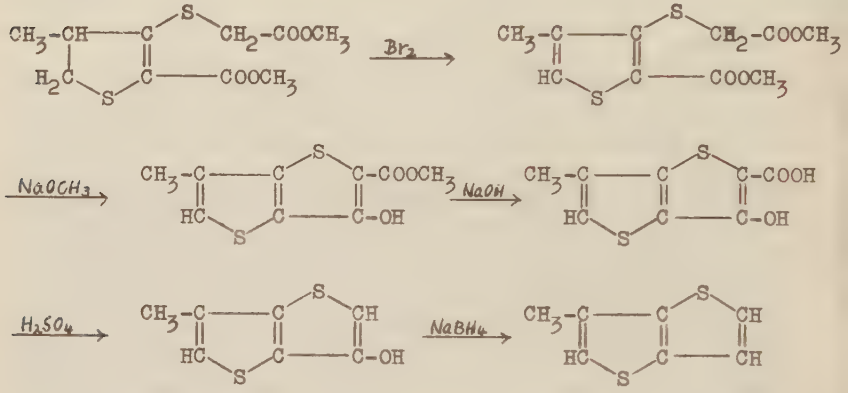


Wir wählten als Ausgangssubstanz für unsere Arbeit zunächst verschieden substituierte Derivate des Pyrrolidon-(3)-carbonsäure-2-esters und bedienten uns eines allgemeinen Reaktionsweges, der in diesem Laboratorium bereits zur Darstellung der analog gebauten Thiophthene beschritten worden war. So hatten H. Fießelmann und H. Pfeiffer[14] festgestellt, daß sich das 4-Methyl-2-carbomethoxythiophanon-(3) mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Chlorwasserstoff glatt in die Mercaptoverbindung überführen läßt, deren Natriumsalz wiederum leicht unter Abspaltung von Natriumchlorid mit Chloressigester oder Chlorketonen wie Chloraceton, α,α'-Dichloraceton, Phenacylchlorid u.ä. reagiert. Mit alkalischen Kondensationsmitteln wie Natriummethylat erfolgt dann Dieckmann'scher Ringschluß unter Bildung des Thiophthenringsystems. An einem Beispiel sei der Reaktionsweg erläutert:



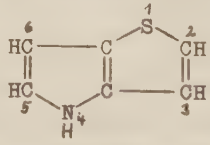
H. Fießelmann und R. Rippel[15] modifizierten dieses Verfahren, indem sie an Thiophanoncarbonsäureester direkt Thioglycolsäureester anlagerten; durch stufenweise Ver/seifung, Decarb-

oxylierung, Dehydrierung und Reduktion der Ringschlußprodukte gelangten sie dann zu den unsubstituierten Grundkörpern dieser Verbindungsklasse:



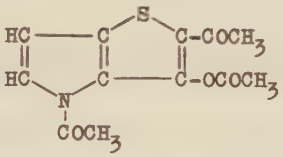
Die hier durchgeführten Reaktionen übertrugen wir nun auf die Pyrrolidoncarbonsaureester, die uns nach den Arbeiten von R. Kuhn und Mitarbb.[16] zugänglich waren. Wir stellten dabei jedoch fest, daß die Anlagerungs- und Kondensationsreaktionen bei weitem nicht so glatt und allgemein durchführbar sind wie bei den Thiophanoncarbonsäureestern. So erhielten wir zwar mit Chloressigester und Chloraceton definierte Ringschlußprodukte; als erfolglos erwiesen sich jedoch Versuche, auch mit Dichloraceton oder p-Brom-phenacyl--bromid Ringschlüsse durchzuführen. Im einzelnen wird darüber im Zusammenhang des Textes berichtet.

Bei der Benennung unserer Verbindungen folgten wir der von H.R. Snyder vorgeschlagenen Nomenklatur. Dieser bezeichnete den Grundkörper der Verbindungsklasse

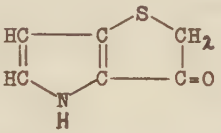


als Thieno[3,2-b]pyrrol und numerierte das Ringsystem vom

Schwefel ausgehend im Uhrzeigersinne durch. Die von ihm dargestellte Verbindung



trägt beispielsweise die Bezeichnung 3-Acetoxy-2,4-diacetyl--thieno[3,2-b]pyrrol, die Verbindung

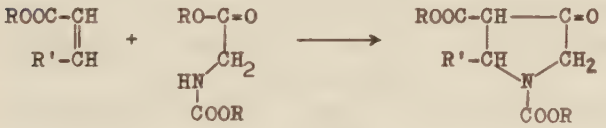


die Bezeichnung 2H,3H-Thieno[3,2-b]pyrrol-3-on[17].

Theoretischer Teil.

I.) Darstellung von S-substituierten Thiopyrrolidoncarbonsäureestern.

Als Ausgangssubstanzen für unsere Arbeit boten sich die ß-Pyrrolidoncarbonsäureester an, die von R. Kuhn und Mitarbb.[16] 1956 dargestellt worden waren. Sie entstehen in einfacher Reaktion durch Kondensation von N-carbalkoxy--glycinester-Natrium mit geeigneten α,ß-ungesättigten Carbonsäureestern wie Acryl-, Methacryl-, Zimtsäureester u.ä. und besitzen am N noch eine Estergruppe:



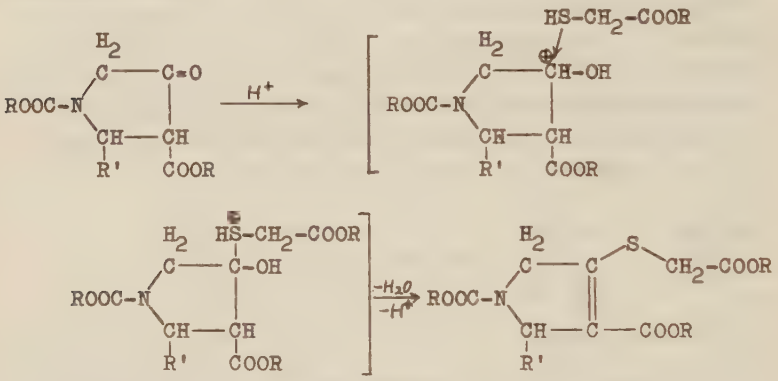
ß-Pyrrolidone mit freier -NH-Gruppe sind dagegen infolge ihrer starken Reduktionswirkung wenig stabil. Wir stellten für unsere Zwecke nach der angegebenen Vorschrift die Äthylester dar, da diese sich erfahrungsgemäß mit besseren Ausbeuten als die Methylester gewinnen und umsetzen lassen. Es handelt sich dabei um farblose, teils feste, teils flüssige Substanzen, die unbeschränkt haltbar sind und mit methanolischer Eisen-(III)-chloridlösung eine tiefrote Farbreaktion geben.

1.) Anlagerung von Thioglycolsäureäthylester an Pyrrolidoncarbonsäureester.

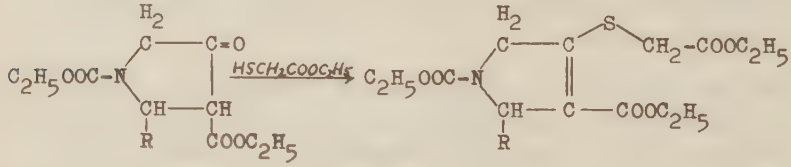
Die Darstellung der Carbalkoxymethylmercapto-Δ^3-pyrrolincarbonsäureester erwies sich als besonders elegant durchführbar, da die Thioglycolsäureester im Gegensatz zu den Thioketonen auch im sauren Medium nicht zur Dimerisation neigen und sich deshalb unter dem katalytischen Einfluß von trockenem Chlorwasserstoff glatt an die Carbonyl-

gruppe anlagern. Es erübrigte sich daher die Darstellung der Thiopyrrolidoncarbonsäureester und deren anschliessende Umsetzung mit Chloressigester, was einen Arbeitsgang mehr erfordert und nicht immer zu befriedigenden Ergebnissen führte.

Der Reaktionsmechanismus läßt sich in folgender Übersicht zusammenfassen:



Wir setzten auf diese Weise das 1,4-Dicarboäthoxy-pyrrolidon-(3) und das 1,4,5-Tricarboäthoxypyrrolidon-(3) mit Thioglycolsäureäthylester in absolutem Äthanol mit trockenem Chlorwasserstoff unter Eis-Kochsalzkühlung um und erhielten nach dem Abziehen des Lösungsmittels (zuletzt an der Ölpumpe) hellgelbe, viskose Öle, die beim Verreiben mit etwas Methanol zu festen, farblosen Kristallmassen erstarrten:

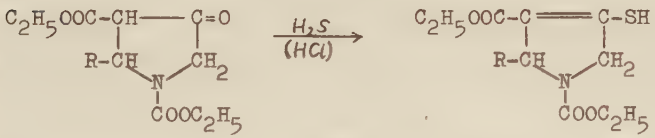


XXII R = H XXIII R = $COOC_2H_5$

Zur Reinigung wurden sie mit wässrigem Methanol 1:1 gut verrieben, in Aceton-Trockeneis abgekühlt und rasch abgesaugt. In beiden Fällen lag die Ausbeute um 90 %. Beide Substanzen kristallisieren aus wässrigem Methanol; XXII bildet feine weiße Fasern vom Fp. 78-79°, XXIII weiße Kristalle vom Fp. 78°.

2.) Darstellung der Thiopyrrolidoncarbonsäureester.

Wir bedienten uns eines in unserem Laboratorium ausgearbeiteten Verfahrens[14], indem wir die Pyrrolidoncarbonsäureester in etwa der fünffachen Menge absolutem Äthanol lösten und unter Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung bis zur Sättigung trockenen Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff einleiteten. Nach Stehen über Nacht wurde auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert.



XXIV R = H XXV R = $COOC_2H_5$ XXVI R = C_6H_5

XXIV und XXVI hinterblieben nach dem Abziehen des Lösungsmittels als feste weiße, schwach rötlich gefärbte Rückstände, die sich aus wässrigem Methanol bei tiefen Temperaturen gut umkristallisieren ließen. Bei XXV handelte es sich um ein zähes gelbes Öl, welches sich bei der Destillation an der Ölpumpe zersetzte und deshalb roh weiterverarbeitet wurde. Die Rohausbeute war in allen drei Fällen nahezu quantitativ; die Substanzen sind in der Kälte gegen Autoxydation relativ beständig und halten sich unter Verschluß mehrere Monate lang. Bei öfterem Umkristallisieren verfärbten sich XXIV und XXVI jedoch hellgrün, was wohl auf beginnende Autoxydation

zum Disulfid zurückzuführen ist. Wir machten deshalb keinen Versuch, die Substanzen analysenrein zu gewinnen, sondern begnügten uns mit der Darstellung von Derivaten.

Zur Identifikation wurden sie in Methanol gelöst, mit etwas weniger als der äquimolaren Menge Natriummethylat versetzt und mit einer Lösung von 2,4-Dinitrochlorbenzol in der Hitze zur Reaktion gebracht. XXIV bildete dabei augenblicklich gelbgrüne voluminöse Schuppen, die aus Äthanol in Nadeln vom Schmelzpunkt 141-142° kristallisieren. Das 2,4-Dinitrophenylderivat von XXVI fiel zunächst als rotes Öl an, das erst nach langwierigem Verreiben mit Methanol und Cyclohexan kristallisierte und aus Methanol hellgelbe Kristalle vom Fp. 121-122° lieferte. XXV bildete dagegen mit 2,4-Dinitrochlorbenzol nach einer Woche neben viel Harz gelbe glänzende Blättchen, die nach der Kristallisation aus Äthanol bei 192° schmolzen, aber bei der Analyse im Rohr verpufften, so daß wir keine stimmenden Werte erhalten konnten. Auch ein Versuch, durch Oxydation mit Jod das Disulfid zu gewinnen, verlief ohne Erfolg.

3.) Umsetzung von Halogenketonen und Chloracetamid mit 1,4-Dicarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin (XXIV).

Wir versuchten nun, die Thiopyrrolidoncarbonsäureester mit Chlorketonen umzusetzen, um durch nachfolgenden Dieckmann'schen Ringschluß zu Derivaten des Thieno[2,3-c]-pyrrols zu gelangen. Ähnliche Versuche waren bereits u.a. mit Thio-cycloalkanon- und Thio-thiophanoncarbonsäureestern in diesem Labor erfolgreich durchgeführt worden[14].

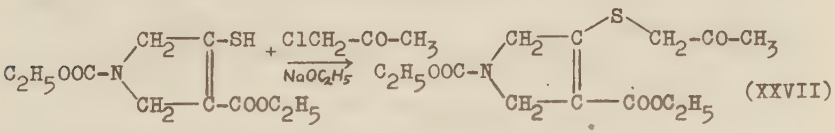
Wir verfuhren im einzelnen so, daß wir zunächst durch Zusammengeben gleichmolarer Mengen der Thiopyrrolidoncarbonsäureester und Natriumäthylatlösung das Natriumsalz der tautomeren Enthiolform bildeten. Dieses blieb entweder tiefrot gefärbt in Lösung oder kristallisierte nach kurzer Zeit als weißer Brei aus. Die Umsetzung mit den Halogenketonen vollzog sich bei längerem Stehen oder auch bei

kurzzeitigem Erhitzen. Wir arbeiteten in wasserfreiem Äthanol, um die Gefahr einer Umesterung auszuschalten.

Es gelang uns jedoch nur in einem Fall - dem in der Überschrift erwähnten - die offenkettigen ungesättigten Sulfide in Substanz zu fassen. Bei den Verbindungen XXV und XXVI blieben sie tiefrotbraun gefärbt in Lösung und kristallisierten selbst nach wochenlangem Stehen im Eisschrank nicht aus. Zum Teil konnten sie in einer Eintropfreaktion direkt in die angestrebten Ringschlußverbindungen überführt werden.

a.) Umsetzung mit Chloraceton.

0.01 Mol einer äthanolischen Lösung von XXIV wurde mit einer äquimolaren Menge Natriumäthylat in das Natriumsalz überführt, welches nach wenigen Sekunden reinweiß ausfiel. Nach Zugabe von 0.01 Mol Chloraceton wurde schwach erwärmt, wobei unter Kochsalzabscheidung eine tieforange gefärbte Lösung entstand. Die Reaktion wurde durch dreißigminütiges Rückflussen beendet und noch heiß vom Natriumchlorid abgesaugt. Beim Anreiben der erkalteten Lösung kristallisierte das ungesättigte Sulfid XXVII mit einer Ausbeute von 60 % aus.



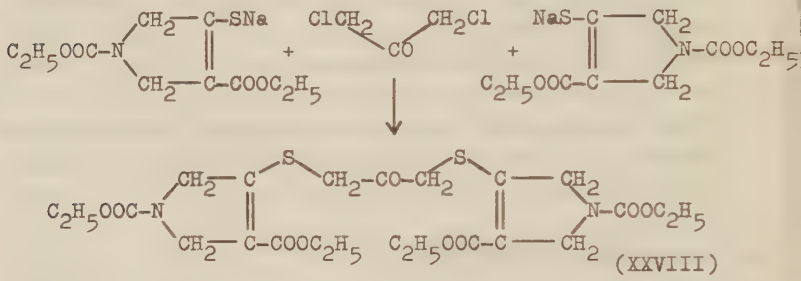
(XXVII)

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser/Methanol 4:1 schmelzen die körnigen Kristalle bei 111-112°.

b.) Umsetzung mit Dichloraceton.

0.015 Mol der wie oben dargestellten Natriumverbindung von XXIV wurden mit 0.0075 Mol α,α'-Dichloraceton in äthanolischer Lösung bei Raumtemperatur versetzt. Nach kurzer Zeit erstarrte der Kolbeninhalt unter Erwärmung zu einem festen

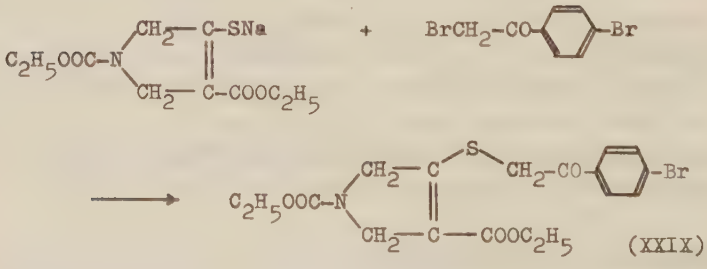
kristallinen Brei, der noch 15 Minuten am Rückfluß erhitzt wurde. Nach dem Waschen mit Alkohol und Wasser hinterblieb XXVIII in einer Ausbeute von 50 %.



Die Umkristallisation aus Äthanol ergibt winzige farblose Nadeln, die bei 163-165° schmelzen.

c.) Umsetzung mit p-Bromphenacylbromid.

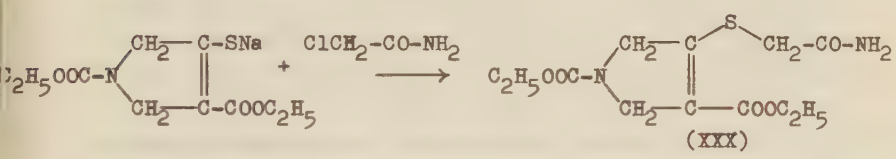
Nach Zugabe des p-Bromphenacylbromids zum Natriumsalz von XXIV wurde kurz erwärmt, wobei das Reaktionsgemisch augenblicklich zu einem voluminösen dicken Brei erstarrte, der den Kolben völlig ausfüllte. Nach dem Aufarbeiten erhielten wir XXIX in einer Rohausbeute von 90 %.



XXIX kristallisiert aus Dimethylformamid/Wasser 2:1 in winzigen farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 152°.

d.) Umsetzung mit Chloracetamid.

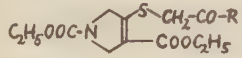
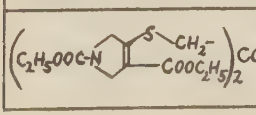
0.01 Mol XXIV wurde wie üblich in das Natriumsalz überführt und bei Raumtemperatur unter Rühren mit der äthanolischen Lösung von 0.01 Mol Chloracetamid versetzt. Die Reaktion setzte erst in der Wärme ein und wurde durch dreißigminütiges Rückflussen beendigt. Nach dem Absaugen kristallisierte aus dem dunkel gefärbten Filtrat beim Abkühlen XXX in einer Ausbeute von 51 % aus.



XXX läßt sich aus Methanol unter großen Verlusten umkristallisieren. Die farblosen Tafeln schmelzen bei 174-175°.

Tabelle 4

Übersicht über die Umsetzungsprodukte von 1,4-Dicarbäthoxy--3-mercapto-Δ^3-pyrrolin.

	lfd. Nr.	Umsetzung mit	Schmelzpunkt	Ausbeute in %
R = $-CH_3$	XXVII	Chloraceton	111-112°	60
R = $-p-C_6H_5Br$	XXIX	p-Bromphenacylbromid	152°	90
R = $-NH_2$	XXX	Chloracetamid	174-175°	51
	XXVIII	α,α'-Dichloraceton	163-165°	50

II.) Darstellung der Thieno[2,3-c]dihydropyrrole.

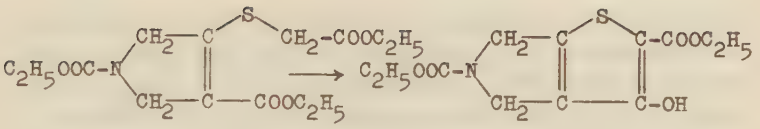
Zur Herstellung der Ringschlußverbindungen benutzten wir im allgemeinen das bekannte Dieckmann'sche Verfahren mit Natriumalkoholat in Alkohol, das in diesem Laboratorium allgemein zur Darstellung von Hydroxythiophen- oder Thiophanoncarbonsäureestern verwendet wurde und das auch R. Rippel[15] in seiner eingangs zitierten Arbeit zur Darstellung des Thiophthenringsystems benutzte. Wir arbeiteten auch hier mit Äthylat in Äthanol, um jede Gefahr einer Umesterung auszuschalten, welche übrigens weit geringer ist als ursprünglich angenommen und sogar bei der Darstellung von gemischten Estern nicht auftrat.

In einigen Fällen verwendeten wir statt Natriumäthylat eine benzolische Suspension von Natriumamid und konnten dadurch die Ausbeute an Ringschlußprodukt beträchtlich steigern.

Alle Ringschlußverbindungen zeigen mit methanolischer Eisen-(III)-chloridlösung eine charakteristische, beständige, blauviolette Färbung, die bei Zusatz von Wasser in violett übergeht.

1.) Darstellung des 2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrols (XXXI).

Der Thioester XXII wurde mit einem Überschuß von Natriumäthylatlösung versetzt, wobei unter Selbsterwärmung die Reaktion einsetzte. Beim Rückflussen schied sich das körnige Natriumsalz der Ringschlußverbindung aus, welches nach dem Abkühlen abgesaugt und bei 60° in verdünnte Salzsäure eingerührt wurde. Dabei fiel XXXI als voluminöse weiße Flocken in einer Ausbeute von 20 % aus. Die Aufarbeitung der Mutterlauge erbrachte keine nennenswerte Verbesserung der Ausbeute. Aus wenig Methanol kristallisiert XXXI in farblosen Nadeln vom Fp. 117°.



(XXI) (XXXI)

Da wir die Verbindung für unsere weiteren Untersuchungen in größeren Mengen benötigten, suchten wir nach einer befriedigenderen Darstellungsmethode und fanden, daß sich durch Verwendung von Natriumamid in Benzol an Stelle von Natriumäthylat die Ausbeute ganz beträchtlich verbessern ließ. Schwierigkeiten bereitete anfangs die Kontrollierung der Reaktion, die häufig erst nach längerer Zeit, dann aber äußerst heftig unter starker Ammoniakentwicklung einsetzte. Sie lassen sich umgehen, wenn man die Natriumamidsuspension in einem geräumigen Kolben vorlegt und bei 50° zunächst nur ein Viertel der benzolischen Lösung von XXII zugibt; der Rest wird dann rasch hinzugegeben, nachdem die Reaktion etwas abgeklungen ist. Nach diesem Verfahren erhielten wir XXXI in einer Ausbeute von 61 %.

2.) Darstellung des 2,4,5-Tricarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H--thieno[2,3-c]pyrrols (XXXII) und des 2,5-Dicarbäthoxy--3-hydroxy-4-carboxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrols (XXXIV).

Auch zur Darstellung von XXXII aus dem ungesättigten Sulfid XXIII verwendeten wir zunächst Natriumäthylat. Wir stellten dabei jedoch fest, daß unter den bei XXXI angegebenen Versuchsbedingungen teilweise Verseifung eingetreten war, denn wir erhielten mit 31.5 %iger Ausbeute eine Verbindung XXXIV, die unter Gasentwicklung bei 195° schmolz und der nach der Analyse die Struktur einer zweifach veresterten Tricarbonsäure zukam. Auch beim Ringschluß mit $NaNH_2$ in Benzol entstand in fast allen Fällen diese freie Säure. Nur ein einziges Mal glückte es uns, die unverseifte Verbindung XXXII zu fassen und zwar bei einem Versuch, bei dem wir statt Benzol ein Benzol-äther-

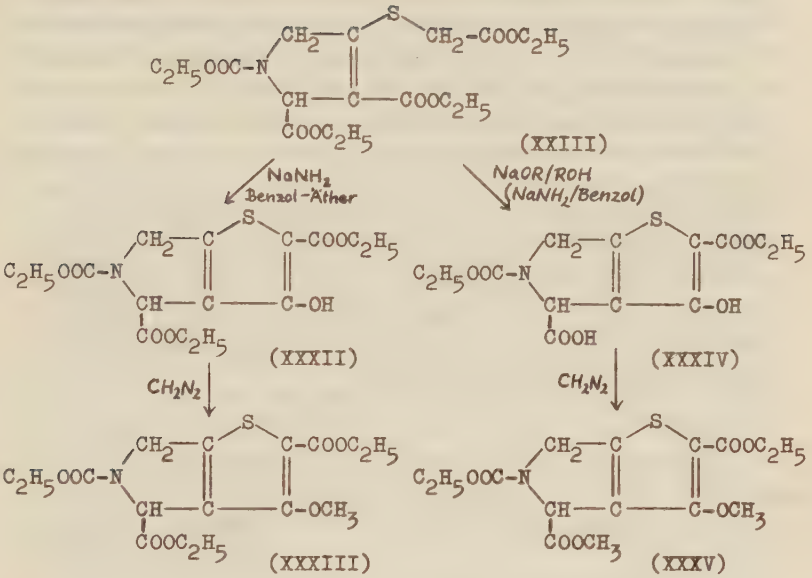
gemisch 1:1 verwendeten. Die Reaktion kam hier bereits bei Raumtemperatur in Gang und verlief sehr ruhig; aus dem Reaktionsprodukt isolierten wir XXXII in einer Ausbeute von 51 %. Aus wässrigem Methanol kristallisiert die Verbindung in winzigen Nadeln, die bei 95-96.5° schmelzen. Mit Diazomethan bildete sie ein Methoxyderivat XXXIII, das bei 85° schmolz und keine Eisen-(III)-chloridreaktion mehr gab.

Es gelang uns jedoch nicht, dieses Ergebnis zu reproduzieren; bei allen anderen Ansätzen setzte die Reaktion - wie bei XXXI beschrieben - erst bei erhöhter Temperatur und mit großer Heftigkeit ein. Beim Ausschütteln des Reaktionsproduktes mit Wasser schied sich an der Trennschicht das Natriumsalz von XXXIV ab, aus dem XXXIV zu 33 % isoliert wurde. Aus der wässrigen Phase wurde beim Ansäuern eine zweite Substanz gewonnen, die sich nach Umkristallisation aus Dimethylformamid bei 220° zersetzte und ebenfalls eine violette Eisen-(III)-chloridreaktion gab. Über ihre chemische Natur konnten wir keine Aufschlüsse gewinnen.

Bei der Umsetzung von XXXIV mit Diazomethan entstand der gemischte Ester XXXV, der aus viel Wasser in federförmigen Fasern vom Fp. 162-163° kristallisiert.

Aus alledem geht hervor, daß für den Ablauf der Reaktion wohl in erster Linie die Temperatur, bei der sie einsetzt, maßgeblich ist. Es kann auch angenommen werden, daß Spuren von Feuchtigkeit die Verseifung katalysieren. Wie wir zeigen werden, übt auch die Natur der Estergruppe einen Einfluß auf die Verseifbarkeit aus, doch verzichteten wir auf eine eingehende Untersuchung des Problems, da es für diese Arbeit von untergeordneter Bedeutung war.

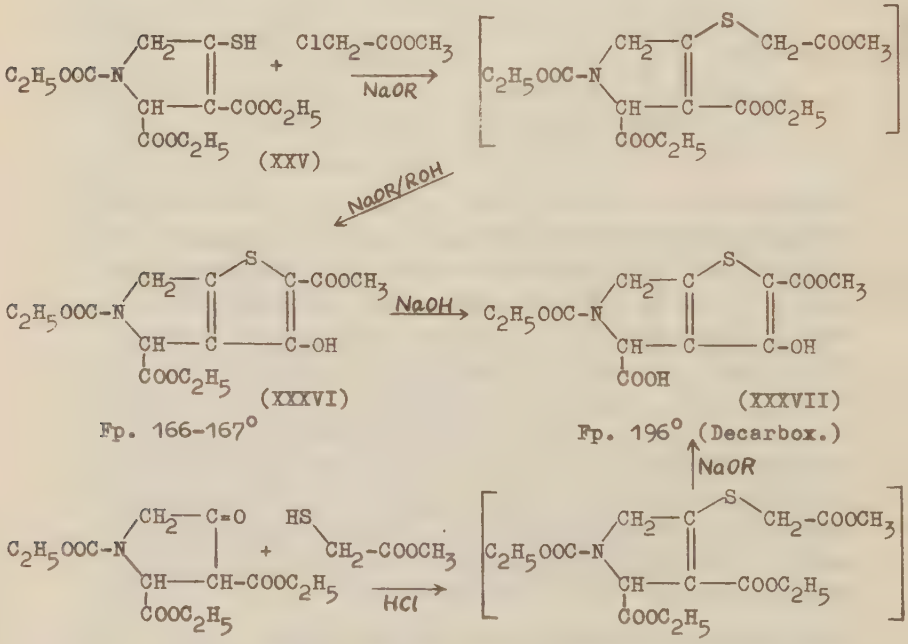
Übersicht:



Interessant war noch die Frage, welche der drei vorhandenen Estergruppen verseift worden war. Da unsere Substanz recht beständig war und erst beim Schmelzpunkt Kohlendioxyd abspaltete, schied die N-Estergruppe von vornherein aus, denn N-Carbonsäuren sind - wie das Beispiel der Carbamidsäure zeigt - äußerst unbeständig und decarboxylieren augenblicklich. Gegen die Verseifung der zum S orthoständigen Estergruppe sprach die Tatsache, daß freie Hydroxythiophencarbonsäuren ebenfalls wenig beständig sind und im sauren Medium vielfach schon in der Kälte Kohlendioxyd abspalten. Den endgültigen Beweis, daß bei der Ringschlußreaktion die zum N orthoständige Estergruppe verseift worden war, führten wir auf folgendem Wege:

Durch Umsetzung von Chloressigsäuremethylester mit 1,4,5-Tricarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin XXV und nachfolgenden Ringschluß mit Natriummethylat gewannen wir den neutralen Ester XXXVI, der sich von XXXII nur durch die Natur der

zum Schwefel orthoständigen Estergruppe unterscheidet. Er kristallisiert aus wässrigem Methanol in farblosen Nadeln vom Fp. 166-167°. Erstaunlich ist die Tatsache, daß hier im Gegensatz zu den bei der Darstellung von XXXII gemachten Erfahrungen keine Verseifung auftrat. Dagegen ergab die Umsetzung von Thioglycolsäuremethylester mit 1,4,5-Tricarbomethoxypyrrolidon-(3) und Ringschluß des Rohproduktes mit Natriummethylat die Carbonsäure XXXVII, die aus wenig Methanol in Nadeln kristallisiert und bei 196° unter Decarboxylierung schmilzt. Dieselbe Verbindung kann auch durch kalte Verseifung von XXXVI mit 2n-Natronlauge gewonnen werden; Analyse und Mischschmelzpunkt beweisen die Identität beider Substanzen.



Welche Gründe hierbei für den unterschiedlichen Reaktionsablauf maßgeblich sind, ist uns bisher unklar, da beide

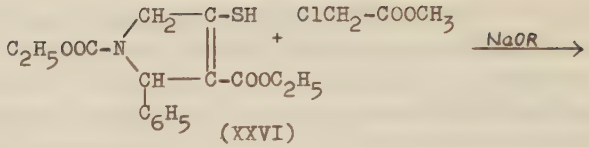
Male der Ringschluß mit Methylat durchgeführt wird. Bemerkenswert ist aber der Umstand, daß niemals - ebensowenig wie bei der Darstellung von XXXII - ein Gemisch von Säure und Ester entstand, sondern daß die Reaktion immer quantitativ in einer der beiden beschriebenen Richtungen verlief.

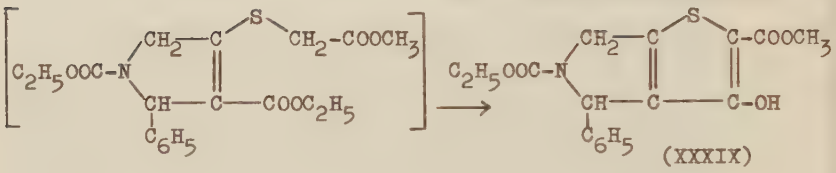
Uns interessierte in erster Linie die Säure XXXVII, die sich nun auf Grund der Analysenwerte einwandfrei von der Verbindung XXXIV unterschied. Zwar lag der Zersetzungspunkt ähnlich dem von XXXIV bei 195°, doch zeigte ein Gemisch beider Substanzen eine deutliche Schmelzpunktsdepression. Dasselbe läßt sich von den Derivaten sagen, die bei der Umsetzung mit Diazomethan entstanden: während der von XXXIV abgeleitete Äther XXXV aus viel Wasser in federförmigen Fasern kristallisiert und bei 162-163° schmilzt, kristallisiert das analoge Derivat von XXXVII - XXXVIII - erst aus wässrigem Dimethylformamid als Pulver vom Fp. 149°.

Aus alledem folgt, daß von der Verseifung die in α-Stellung zum Stickstoff befindliche Estergruppe betroffen wurde. Stünde die Carboxylgruppe in Nachbarstellung zum Schwefel, so hätten die Verbindungen XXXIV und XXXVII sowie XXXV und XXXVIII identisch sein müssen.

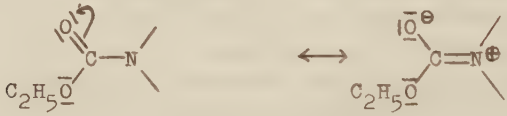
3.) Darstellung des 2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4-phenyl-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrols (XXXIX).

Wir erhielten die Verbindung ähnlich wie XXXVI, indem wir das Natriumsalz des Thiopyrrolidons XXVI mit Chloressigsäuremethylester umsetzten und nach Absaugen des ausgeschiedenen Natriumchlorids durch Zugabe eines Überschusses von Natriummethylat cyclisierten, ohne das Anlagerungsprodukt zu isolieren. Während halbstündigem Erhitzen fiel das Natriumsalz von XXXIX als schweres weißes Pulver aus; bei der Aufarbeitung erhielten wir XXXIX in einer Gesamtausbeute von 23 %, bezogen auf XXVI. Aus Methanol bildet es rhombische Tafeln vom Fp. 135-136°.





Bemerkenswert war auch hier wieder, daß trotz längerem Erhitzen mit Methylatlösung an der Carbäthoxygruppe des Dihydropyrrolrings keine Umesterung eingetreten war. Der Grund ist wohl darin zu sehen, daß durch Mesomerie mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs die Ausbildung einer positiven Ladung am zentralen Kohlenstoffatom verhindert wird:

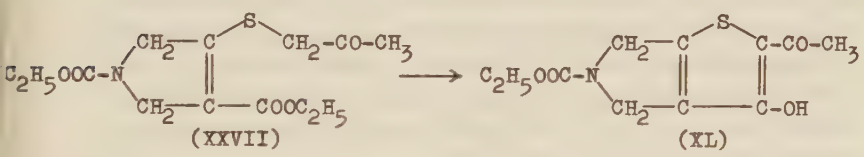


Es kommt also nicht zu einer Aufrichtung der -C=O-Doppelbindung, welche die Voraussetzung für eine Umesterung wäre. Da sich am C-Atom keine Elektronenlücke bildet, kann auch kein Methylation angreifen: die Umesterung unterbleibt.

4.) Cyclisierung der unter I,3 dargestellten Verbindungen.

Wir wandten uns nun den Umsetzungsprodukten von Halogenketonen mit 1,4-Dicarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin XXIV zu und erwarteten, diese durch Cyclisierung mit Natriumäthylat ebenso glatt in die Ringschlußprodukte überführen zu können wie die mit Chloressigester erhaltenen Verbin-

dungen. Bei XXVII wurden unsere Erwartungen bestätigt: Beim Versetzen mit überschüssigem Natriummethylat ging XXVII ohne merkliche Erwärmung in Lösung. Die Reaktion wurde durch zehnminütiges Erhitzen beendigt; bei der Aufarbeitung des rotbraunen Reaktionsgemisches fiel XL in einer Ausbeute von 63 % an:



(XXVII) (XL)

XL kristallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln, die bei 169° schmelzen und gibt mit methanolischer Eisen--(III)-chloridlösung eine blutrote Färbung.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XL fiel aus der schwefelsauren Reaktionslösung nach kurzer Zeit in tiefroten Flocken aus. Aus Essigester-Dimethylformamid bildet es tiefrote Fasern, die unter Zersetzung bei 248-249° schmelzen.

Dagegen blieben alle unsere Bemühungen, auch die Verbindungen XXVIII bis XXX zu cyclisieren, erfolglos. Wir versetzten XXVIII mit überschüssigem Äthylat, worauf augenblicklich eine gelbe Lösung entstand, die sich nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur trübte und schmutzigbraun färbte. Bei der Aufarbeitung erhielten wir ein Öl, das beim Verreiben mit Methanol braune Kristalle bildete. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Dimethylformamid erhielten wir farblose Kristalle, die unter Zersetzung bei 225-226° schmolzen, aber keine Eisen-(III)--chloridreaktion zeigten. Auch die gefundenen Analysenwerte für C und H lagen beträchtlich unter den berechneten.

Ebenso erhielten wir beim Ringschlußversuch von XXIX mit Natriumäthylat amorphe braune Flocken, die beim Verreiben

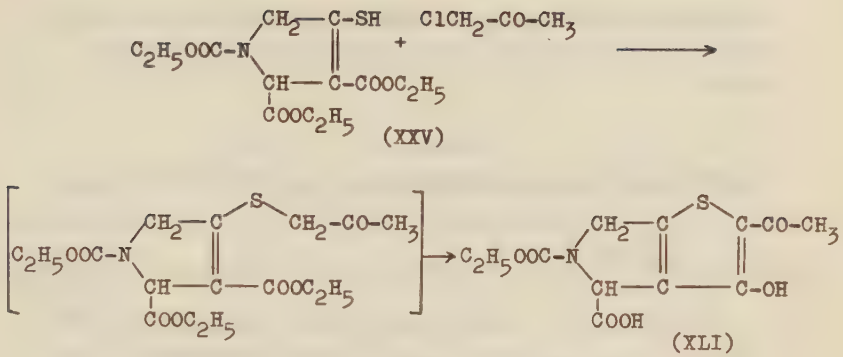
mit Methanol kristallisierten und nach mehrmaliger Umkristallisation aus Äthanol farblose feine Fasern vom Fp. 193° bildeten. Sie zeigten jedoch ebensowenig eine Eisen-(III)-chloridreaktion; die Verbrennungswerte lagen ebenfalls wesentlich niedriger als berechnet.

Beim Ringschlußversuch von XXX mit Natriumäthylat entwickelte sich schon bei Raumtemperatur nach einiger Zeit ein intensiver Geruch nach Ammoniak, und beim Einrühren des Reaktionsgemisches in verdünnte Salzsäure trat unter Aufschäumen vollkommene Zersetzung ein. Hier hatte also offensichtlich schon unter diesen milden Reaktionsbedingungen Verseifung stattgefunden.

Auch die Variierung des Kondensationsmittels brachte keine Ergebnisse. Wir ersetzten bei einigen Versuchen das Natriumäthylat durch Natriumamid in Benzol bzw. durch granuliertes Natrium in Äther, erhielten aber immer die erwähnten trüben und tiefbraunen Reaktionslösungen, deren Farbe wesentlich dunkler war als die bei Kondensationen dieser Art gewöhnlich beobachtete und die bei der Aufarbeitung die oben beschriebenen Substanzen unbekannter Zusammensetzung ergaben.

Um einen besseren Überblick über die Ringschlußmöglichkeiten dieser Verbindungen zu gewinnen, setzten wir verschiedene Halogenketone mit dem homologen 1,4,5-Tricarbäthoxy-3-thiopyrrolidon XXV um und versuchten, die Reaktionsprodukte zu cyclisieren. Hierbei konnten wir die Zwischenstufen nicht isolieren und versuchten deshalb, durch Zugabe einer überschüssigen Menge Natriumäthylat zur braunrot gefärbten Lösung den Ringschluß herbeizuführen.

Auch hier ergab sich dasselbe Bild wie vorher: Nur bei der Umsetzung von Chloraceton mit XXV erhielten wir ein definiertes Ringschlußprodukt:



Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches fiel das 2-Acetyl-3-hydroxy-4-carboxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol XLI mit einer Ausbeute von 23 % an. Wie man sieht, ist auch hier - wie im analogen Fall der Verbindung XXXIV - partielle Verseifung an der dem Stickstoff benachbarten Estergruppe eingetreten.

XLI bildet aus Äthanol farblose Kristalle, die sich bei 237° nach vorheriger Dunkelfärbung unter Decarboxylierung zersetzen, und gibt mit methanolischer Eisen-(III)-chloridlösung eine weinrote Färbung. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisiert aus Methanol-Dimethylformamid in winzigen roten Kristallen, die bei 200° unter Zersetzung und Decarboxylierung schmelzen.

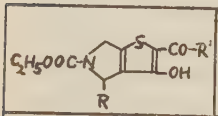
Erfolglos blieben dagegen wie vorher die Versuche, auch die Umsetzungsprodukte mit α,α'-Dichloraceton und p-Bromphenacylbromid zu cyclisieren. In allen Fällen erhielten wir bei der Aufarbeitung zähe Harze, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren.

Es fällt beim Vergleich der einzelnen Reaktionen und ihrer Produkte auf, daß nur die offenen Verbindungen mit kurzer Seitenkette zu Ringschlüssen befähigt sind, während diese bei Verbindungen mit langer Seitenkette ausbleiben. Das Versagen der sonst generell anwendbaren Dieckmann'schen

Ringschlußmethode bei den Verbindungen XXVIII und XXIX kann also nur mit der Länge der Seitenkette erklärt werden.

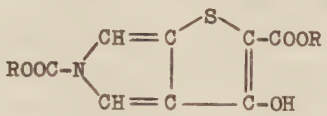
Tabelle 5

Übersicht über die dargestellten Ringschlußverbindungen

	lfd. Nr.	Schmelzpunkt	Ausbeute in %	Derivat	Schmelzpunkt
R = H R' = OC_2H_5	XXXI	117°	61	Methoxy- XLIII	115°
R = $COOC_2H_5$ R' = OC_2H_5	XXXII	95-96°	51	Methoxy- XXXIII	85°
R = COOH R' = OC_2H_5	XXXIV	195° Decarbox.	33	Methoxy- R = $COOCH_3$ XXXV	162-163°
R = $COOC_2H_5$ R' = OCH_3	XXXVI	166-167°	18.5		
R = COOH R' = OCH_3	XXXVII	196° Decarbox.	34.5	Methoxy- R = $COOCH_3$ XXXVIII	149°
R = C_6H_5 R' = OCH_3	XXXIX	135-136°	23		
R = H R' = CH_3	XL	169°	63	2,4-DNP	248-249° (Zers.)
R = COOH R' = CH_3	XLI	237° (Zers.)	23	2,4-DNP	200° (Zers.)

III.) Versuche zur Aromatisierung der Ringschlußverbindungen.

Um zu den dehydrierten Produkten des Typus'



zu gelangen, boten sich zwei Wege an:

1. Dehydrierung der Ringschlußprodukte;
2. Dehydrierung der offenkettigen Vorstufen und nachfolgender Ringschluß.

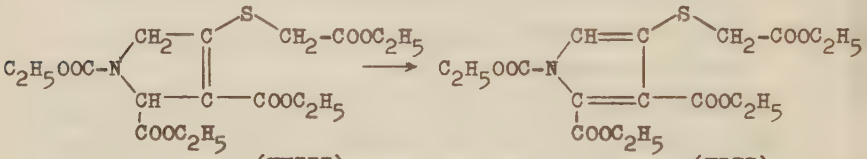
Wir untersuchten zunächst die erste Möglichkeit und wählten als Modell die Verbindung XXXI. Zur Durchführung des Versuches bedienten wir uns der Methode, die in diesem Labor allgemein zur Dehydrierung von Verbindungen dieser Art entwickelt worden war. Man arbeitet dazu mit Brom in einem geeigneten Lösungsmittel: in erster Stufe werden dabei die aktivierten Methylengruppen des zu dehydrierenden Ringes durch Brom substituiert; darauf erfolgt dann Abspaltung von HBr und Ausbildung des aromatischen Systems. Vielfach verlaufen beide Teilreaktionen rasch hintereinander ab, so daß man das bromierte Zwischenprodukt gar nicht fassen kann.

Die Übertragung dieses Verfahrens auf unsere Verbindungen führte jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis. Beim Arbeiten unter Eiskühlung mit Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel fiel gegen Ende der Bromzugabe regelmäßig ein kristalliner Körper aus der Versuchslösung aus, der sich bei der Aufarbeitung als unverändertes Ausgangsprodukt erwies. Dieselbe Beobachtung machten wir bei den Verbindungen XXXVI und XXXIX. Auch die Abänderung der Versuchsbedingungen - Arbeiten in Tetrachlorkohlenstoff bei 40° oder in Eisessig - brachte keinen besseren Ergebnisse.

Wir wandten uns deshalb der zweiten oben skizzierten Mög-

lichkeit zu und versuchten, durch Dehydrierung der offenen Thioester und anschließenden Ringschluß zum aromatischen System zu gelangen.

Wir setzten die Verbindung XXIII mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff um und erhielten in glatter Reaktion mit 41.5 %iger Ausbeute das 1,4,5-Tricarbäthoxy-3-carbäthoxymethylmercaptopyrrol XLII, welches nach dem Abziehen des Lösungsmittels als tieforange gefärbtes, zähes Öl hinterblieb. Beim Anreiben erstarrte es und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 57°:



(XXIII) (XLII)

Beim nachfolgenden Ringschlußversuch mit Natriumäthylat in der Hitze trat jedoch quantitative Zersetzung ein. Es fiel beim Kochen ein braunes Pulver aus, welches beim Einrühren in eiskalte verdünnte Salzsäure unter Aufschäumen (Decarboxylierung) vollständig in Lösung ging. Beim weiteren Verdünnen mit Wasser schied sich wenig braunes Öl ab, welches ausgeäthert und vom Lösungsmittel befreit wurde. Es ließ sich jedoch nicht zur Kristallisation bringen und gab auch keine Eisen-(III)-chloridreaktion. Ähnlich erfolglos verlief ein Ringschlußversuch mit Natriumamid.

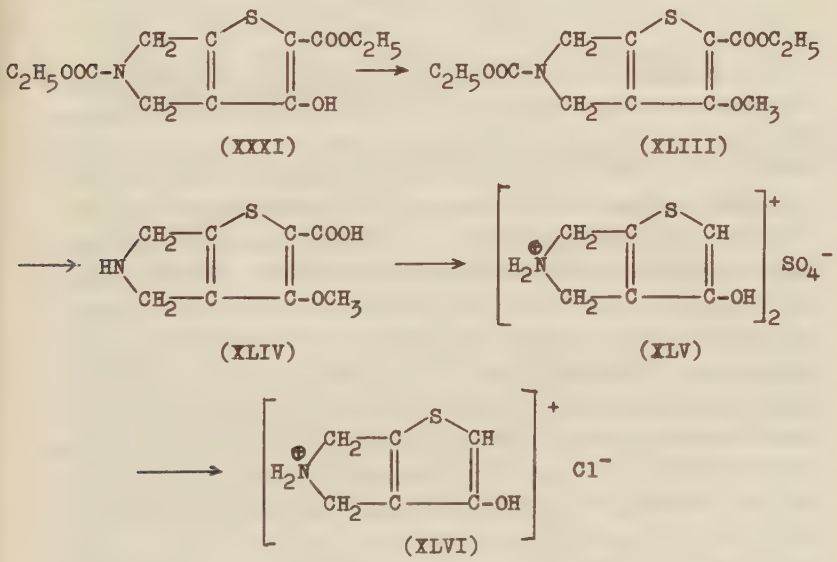
IV.) Abbau des 2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrols (XXXI).

Nachdem XXXI in größeren Mengen zugänglich war, unternahmen wir den Versuch, die Verbindung stufenweise abzubauen, um zu dem bislang noch unbekannten unsubstituierten Grundkörper zu gelangen. Wir verfolgten dabei einen ähnlichen Weg, wie ihn R. Rippel[15] zur Darstellung der unsubstitu-

ierten Thiophthene beschritten hatte.

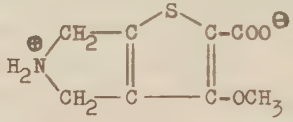
Um zu vermeiden, daß beim Kochen mit verdünnter Lauge am Thiophenring Säurespaltung unter Rückbildung des offenkettigen Thioesters eintrat, wie ihn R. Rippel in einem Fall beobachtet hatte, methylierten wir XXXI zunächst mit Diazomethan. Die Methoxyverbindung XLIII entstand in einer Ausbeute von 93 % und bildet aus wässrigem Methanol farblose Nadeln vom Fp. 115°.

Übersicht:



XLIII wurde durch einstündiges Erhitzen mit 2n-Natronlauge verseift. Aus der klaren roten Lösung fiel beim Neutralisieren mit Essigsäure XLIV in einer Ausbeute von 93 % aus, das aus stark verdünnter Essigsäure in kurzen, büschelförmig angeordneten Stäbchen kristallisiert. Am Stickstoff trat gleichzeitig Decarboxylierung ein, was sich in einer heftigen CO_2-Entwicklung äußerte.

XLIV zeigt alle Eigenschaften einer Aminosäure. Die Verbindung ist in allen organischen Lösungsmitteln, aber auch in Wasser unlöslich, löst sich dagegen glatt in Laugen und Mineralsäuren. Sie zeigt keinen definierten Schmelzpunkt, sondern verkohlt langsam bei Temperaturen oberhalb 240°. Es liegt also mit Sicherheit ein inneres Salz nachstehender Struktur vor:



Beim Eintragen von XLIV in heiße verdünnte Schwefelsäure erfolgte augenblicklich Decarboxylierung und Ätherspaltung; nach dem Abkühlen kristallisierte aus der orangefarbenen Lösung eine Verbindung aus, bei der es sich nach den Analysenergebnissen um das neutrale Sulfat XLV handelte. Es läßt sich aus verdünnter Schwefelsäure umkristallisieren und bildet kurze, harte Säulen, die ab 240° verkohlen, ist aber unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln.

Das Vorliegen einer sauren Hydroxyl- und einer alkalischen Aminogruppe machte es unmöglich, die freie Verbindung zu fassen. Im neutralen Gebiet war sie sehr leicht wasserlöslich; zudem lag sie als inneres Salz vor, worauf schon das Ausbleiben einer Eisen-(III)-chloridreaktion hindeutete; Versuche, sie mit organischen Solventien aus der wässrigen Lösung zu extrahieren, verliefen deshalb auch - wie erwartet - ohne Resultat.

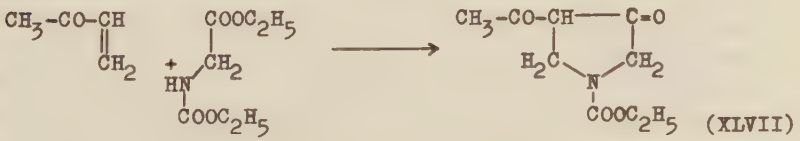
Beim Versetzen der heißen schwefelsauren Lösung von XLV mit viel konzentrierter Salzsäure fiel in praktisch quantitativer Ausbeute das Hydrochlorid XLVI aus, welches aus wenig Wasser kristallisierte. Die farblosen Nadeln verkohlten ab 240°.

Da Hydrochloride allgemein in organischen Lösungsmitteln eher löslich sind und leichter hydrolysieren als die Sul-

fate, hatten wir gehofft, in XLVI eine Verbindung zu finden, die weiterem Abbau zugänglich sein sollte. Sie erwies sich jedoch als ebenso unlöslich in allen organischen Solventien wie XLV. Damit scheiterten von vornherein alle Versuche, die -OH-Gruppe etwa mit Natriumborhydrid in Alkohol oder Lithiumalanat in Äther reduktiv zu entfernen. Die ausgesprochene Tendenz zur Bildung eines inneren Salzes beruht auf der großen Basizität des Stickstoffs, so daß man XLIV bis XLVI viel eher als cyclische sekundäre Amine ansprechen kann. Demgegenüber ist die Basizität des aromatischen Pyrrolringes wesentlich geringer, weshalb denn auch die von H.R. Snyder[13] dargestellte Vorstufe des Thieno[3,2-b]pyrrols keine Salzbildung zeigte und sich ohne Schwierigkeit reduzieren ließ.

V.) Darstellung des 1-Carbäthoxy-4-acetylpyrrolidons-(3) (XLVII).

R. Kuhn und Mitarbb.[16] hatten sich bei der Darstellung der Pyrrolidoncarbonsäureester auf α,ß-ungesättigte Carbonsäureester als Reaktionspartner des N-Carbäthoxyglycinäthylesters beschränkt. Uns schien es nun interessant zu sein, statt dessen ein α,ß-ungesättigtes Keton umzusetzen; wir wählten zu diesem Zweck den einfachsten Vertreter dieser Klasse, das Methylvinylketon. Die Umsetzung mit N-Carbäthoxy-glycinäthylester sollte nach demselben Schema erfolgen, wie die der α,ß-ungesättigten Carbonsäureester und zu einem ß-Diketon nachfolgender Struktur führen:



(XLVII)

Auf analogem Wege wurde gleichzeitig von R. Rippel[15] aus Methylvinylketon und Thioglycolsäureester das 2-Acetylthiophanon-(3) dargestellt.

Wir verfuhren wie bei der Darstellung der Pyrrolidoncarbonsäureester, indem wir zu der benzolischen Suspension des Natriumsalzes des N-Carbäthoxy-glycinäthylesters bei Raumtemperatur unter Rühren langsam eine äquivalente Menge Methylvinylketon hinzutropfen ließen. Unter beträchtlicher Wärmetönung entstand ein tiefbraunes Reaktionsprodukt, welches nach mehrstündigem Kochen am Rückfluß wie üblich aufgearbeitet wurde. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels destillierte an der Ölpumpe das 1-Carbäthoxy-4-acetylpyrrolidon-(3) XLVII bei 123°/0.3 mm unzersetzt als klares, schwach grünlich gefärbtes Öl, welches in der Vorlage zu farblosen Nadeln erstarrte. Diese schmolzen, aus Petroläther umkristallisiert, bei 74-75° und zeigten in methanolischer Lösung eine blutrote Eisen-(III)-chloridreaktion. Die Ausbeuten schwankten bei mehreren Ansätzen zwischen 5 und 15 % und lagen damit beträchtlich unter denen, die R. Rippel bei der Darstellung des Acetylthiophanons erhielt (25 %); Variation der Versuchsbedingungen brachte keine Verbesserung des Resultats. Statt dessen hinterblieben bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches regelmäßig große Mengen von Schmieren, die in Benzol, Äther oder Methylenchlorid unlöslich waren. Vermutlich reagiert der größte Teil der Ausgangsprodukte miteinander nach Art einer Aldolkondensation, da die Aufrichtung der Carbonylgruppe beim Methylvinylketon durch die Tendenz zur Ausbildung eines Systems konjugierter -C=C-Doppelbindungen unter den angegebenen Versuchsbedingungen begünstigt sein dürfte.

Beim Versetzen der methanolischen Lösung von XLVII mit schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung erhielten wir gelbe Kristalle vom Fp. 192-194° (aus Essigester/Dimethylformamid), denen nach dem Analysenergebnis die Struktur eines zweifachen Dinitrophenylhydrazons zukommt.

Dieser interessante Befund bildet eine Ausnahme von der bekannten Tatsache, daß Hydrazinderivate mit unsymmetrischen enolisierbaren, nicht transfixierten ß-Diketonen

allgemein unter Bildung von Pyrazolderivaten reagieren. So bildet z.B. 2-Acetylcyclopentanon mit 2,4-Dinitrophenylhydrazon das 1-[2,4-Dinitrophenyl]-3-methyl-4,5-trimethylenpyrazol[18] und auch R. Rippel (s.o.) erhielt aus 2-Acetylthiophanon-(3) das entsprechende Pyrazol.

Der Acetylpyrrolidoncarbonsäureester XLVII diente uns als Modellsubstanz, an der wir die Möglichkeiten zur Anlagerung von Thioglycolsäure und ihrer Derivate untersuchen wollten.

Bei der Anlagerung von Verbindungen mit einer -SH-Gruppe an die Carbonylgruppe entstehen zunächst die Halbmercaptale, die unter dem katalytischen Einfluß von H^+-Ionen in zweiter Stufe mit einem weiteren Mol der -SH-Verbindung zu den Mercaptalen reagieren. Diese Reaktion verläuft wesentlich glatter als die Bildung der Acetale; im Gegensatz zu diesen sind die Mercaptale gegen Säuren sehr beständig. Wesentlich empfindlicher sind dagegen die Mercaptale von ß-Dicarbonylverbindungen, die schon beim Destillieren oder beim Behandeln mit Kalilauge 1 Mol Mercaptoverbindung wieder abspalten und in ungesättigte Sulfide übergehen. Diesbezügliche Arbeiten wurden in diesem Labor bereits von H. Habicht[19] und E. Gründl[20] durchgeführt, die Thioglycolsäure und ihre Derivate an ß-Ketoaldehyde (ß-Ketoaldehydacetale) bzw. ß-Diketone anlagerten. Je nach dem molaren Verhältnis der Reaktionspartner erhielten sie dabei die ungesättigten Thioäther (mit 1 Mol Thioglycolsäureester) oder die Mercaptale (mit 2 Mol), welche beim Destillieren allerdings wieder 1 Mol Thioglycolsäureester abspalteten und in die ungesättigten Thioäther übergingen. Letztere konnten durch kristalline Dinitrophenylhydrazone identifiziert werden, während die Mercaptale keine oder allenfalls ölige Dinitrophenylhydrazone gaben.

Wir setzten unseren Acetylpyrrolidoncarbonsäureester XLVII zunächst mit der doppelt molaren Menge Thioglycolsäureäthylester um, indem wir in die methanolische Lösung der Reaktionspartner unter Kühlung bis zur Sättigung Chlor-

wasserstoff einleiteten. Es entstand in stark exothermer Reaktion eine blutrote Lösung; nach dem Abziehen des Methanols hinterblieb ein klares, rotbraunes Öl, welches indes nicht kristallisierte und sich beim Destillationsversuch völlig zersetzte. Ein Versuch, das Rohprodukt mit Natriumäthylat zu cyclisieren, ergab nur harzige Schmieren.

Daraufhin lagerten wir Thioglycolsäure an XLVII an, in der Hoffnung, dabei ein kristallines, definierbares Endprodukt zu erhalten. Wir leiteten dazu Chlorwasserstoff unter Ausschluß von Lösungsmittel in das Gemisch der beiden Ausgangsstoffe ein und erhielten unter beträchtlicher Erwärmung ein honigartiges, violettfarbenes Produkt, welches jedoch ebensowenig zur Kristallisation zu bringen war.

Bessere Ergebnisse erwarteten wir von der Umsetzung des Acetylpyrrolidoncarbonsäureesters mit Thioglycolsäureanilid, da sich die bei der Einwirkung des letzteren auf ß-Dicarbonylverbindungen entstehenden Reaktionsprodukte durch ihre gute Kristallisationsfähigkeit auszeichnen. Je nach Art der Ausgangsstoffe erhält man bei der Reaktion verschiedene Umsetzungsprodukte: ß-Ketoaldehyde bzw. ß-Ketoaldehydacetale liefern nach H. Habicht[19] 1,1-Bis--carbanilidomethylmercaptale; ß-Diketone dagegen reagieren nach E. Gründl[20] nur mit einem Mol Thioglycolsäureanilid unter Bildung von ungesättigten Thioäthern. Bei cyclischen ß-Diketonen nach Art des Acetylcyclopentanons findet diese Reaktion an der exocyclischen Ketogruppe statt[20].

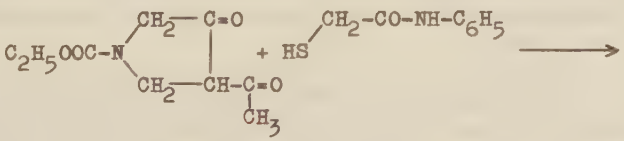
Wir erhitzten den Acetylpyrrolidoncarbonsäure/ester XLVII mit der doppelt molaren Menge Thioglycolsäureanilid in Methanol unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure eine Viertelstunde lang und isolierten nach dem Abkühlen aus der gelbroten Lösung farblose Nadeln, die aus Methanol umkristallisiert bei 190–191° schmolzen. Die Analyse ergab, daß nur 1 Mol Thioglycolsäureanilid unter Bildung des ungesättigten 1-Carbäthoxy-3-[1'-carbanilidomethylmercapto]-

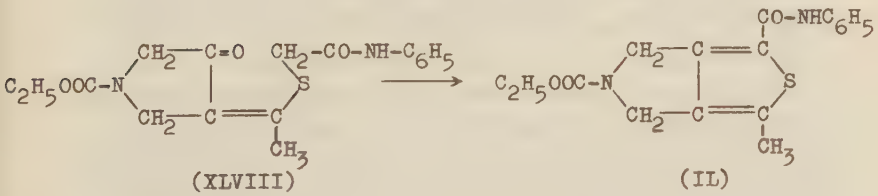
-äthyliden-pyrrolidons-(4) XLVIII an der Reaktion teilgenommen hatte.

XLVIII bildet ein orangerotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon, welches aus Methanol/Dimethylformamid in verfilzten Nadeln vom Fp. 260° kristallisiert.

Beim Stehenlassen einer methanolischen Lösung von XLVIII mit einem Überschuß von Natriumäthylat trat Ringschluß ein. Aus dem braunroten Reaktionsgemisch fielen beim Verdünnen mit Wasser in geringer Menge braune Flocken aus, die mehrmals aus wässrigem Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert wurden. Wir erhielten so hellbraune Kristalle vom Fp. 133°, die sich bei der Analyse als 1-Carbanilido-3-methyl-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno-[3,4-c]pyrrol IL erwiesen. Ein solcher Ringschluß von Umsetzungsprodukten des Thioglycolsäureanilids mit ß-Diketonen wurde bislang noch nicht beobachtet.

Übersicht:



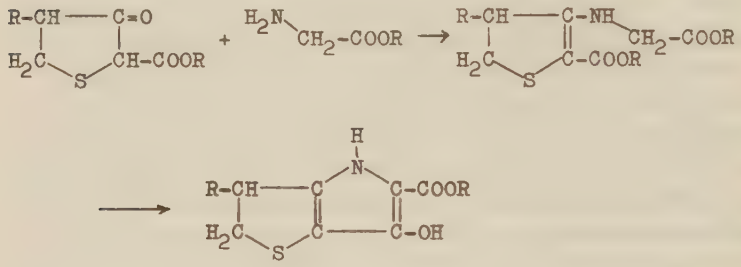


(XLVIII) (IL)

VI.) Reaktion von Aminoverbindungen mit Thiophanoncarbonsäureestern.

Die vorliegende Arbeit befaßte sich bislang mit der Anlagerung von Mercaptoverbindungen an Pyrrolidoncarbonsäureester und dem anschließenden Ringschluß zu Derivaten des 4H,6H-Thieno[2,3-c]pyrrols. Dabei tauchte die Frage

auf, ob es möglich sei, auf umgekehrtem Wege, d.h. durch Anlagerung von Aminoverbindungen an Thiophanoncarbonsäureester, Dehydrierung und nachfolgende Cyclisierung, zu spiegelbildlich gebauten Derivaten des Pyrrolo[2,3-b]dihydrothiophens bzw. des Pyrrolo[2,3-c]dihydrothiophens zu gelangen. An einem allgemeinen Beispiel sei der angestrebte Reaktionsweg erläutert:



Die Umsetzung von enolisierbaren Carbonylverbindungen mit der Aminogruppe führt leicht zu Enaminen, wenn sie über eine Anlagerungsreaktion erfolgen kann. Man unterscheidet dabei zwei Fälle:

1. Ist der Carbonylgruppe keine aktivierende Gruppe benachbart, so erfolgt eine Anlagerung des Amins an die Carbonylgruppe, andie sich eine Abspaltung von Wasser anschließt.

2. Befindet sich dagegen eine aktivierende Gruppe in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe, so bewirkt sie eine Stabilisierung der Enolform. Das Amin lagert sich dann an die -C=C-Doppelbindung an, worauf durch Abspaltung von Wasser ebenfalls ein Enamin entsteht.

In unserem Fall handelte es sich um eine Enaminbildung aus ß-Ketocarbonsäureestern, die bereits eingehend am Beispiel des Acetessigesters untersucht worden waren. Im allgemeinen bilden sich beim Zusammengeben der Komponenten zunächst Additionsverbindungen, die bereits bei Raumtempera-

tur oder wenig darüber Wasser abspalten[21]. Katalysatoren sind für die Umsetzung mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen nicht notwendig; für aromatische Amine empfehlen sich saure Zusätze.

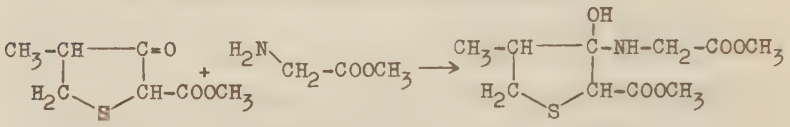
1.) Anlagerung von Glycin-methylester an 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3) und 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(3).

Für die Anlagerung von Aminosäureester an ß-Ketosäureester ist in der Literatur nur ein Fall beschrieben worden[22]. R. Rippel[16] setzte in diesem Labor Glycinester mit 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3) um und erhielt in Übereinstimmung mit der Theorie in glatter Reaktion unter Wasserabspaltung das kristalline 3-Carbomethoxymethylamino-4-carbomethoxy--2,5-dihydrothiophen, ohne indes mit dem Reaktionsprodukt weitere Umsetzungen vorzunehmen.

Wir ließen zunächst Glycin-methylester auf das leicht zugängliche 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3) einwirken. Beim vorsichtigen Zusammengeben der Komponenten unter Wasserkühlung entstand unter heftiger Erwärmung ein weißer Kristallbrei, der sich jedoch bei Raumtemperatur nach mehrstündigem Stehen wieder verflüssigte unter Bildung eines gelben, klaren Öles, welches nicht mehr kristallin wurde. Auch das abgesaugte feste Produkt wurde beim Stehen vollkommen flüssig; es dürfte sich dabei also wohl um eine instabile Modifikation handeln, die nach einiger Zeit in die stabile flüssige Form übergeht.

Merkwürdigerweise beobachteten wir bei dem Reaktionsprodukt keine Trübung, die auf das Freiwerden von Wasser hingedeutet hätte. Auch nachfolgendes mehrstündiges Kochen mit Benzol und katalytischen Mengen Essigsäure in der Umwälzapparatur machte kein Wasser frei, und bei der Destillation ging das gesamte Produkt mit einer Ausbeute von 80 % unzersetzt als dunkelgelbes Öl bei 180-190°/0.5 mm über. Die Analysenfraktion wurde bei 166-168°/0.007 mm aufgefangen; das Analysenergebnis bewies die überraschende Tatsache, daß in diesem Fall nur Anlagerung von Glycinester unter Bildung

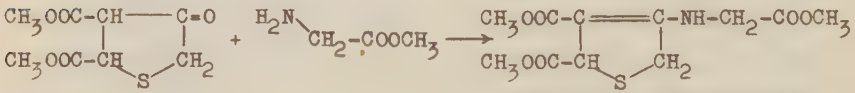
des 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethylamino-3-hydroxy--4-methylthiophans L eingetreten war:



(L)

Während also aus dem unsubstituierten 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3) und, wie im folgenden gezeigt wird, auch aus dem 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(3) das erwartete Enamin entsteht, bleibt beim 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3) die Reaktion auf halbem Wege stehen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob es sich hier um einen Einzelfall handelt, oder ob zwischen den Thiophanon-2-carbonsäureestern und den Thiophanon-4-carbonsäureestern bezüglich ihrer Reaktion mit Aminosäuren wirklich ein gesetzmäßiger Unterschied besteht.

Da L sich nicht dehydratisieren ließ und also kein geeignetes Ausgangsprodukt für Ringschlußversuche darstellte, setzten wir das 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon mit Glycin--methylester um. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie oben spaltete sich diesmal eine nahezu theoretische Menge Wasser ab, und bei der Destillation entstand das Enamin - das 3-Carbomethoxymethylamino-4,5-dicarbomethoxy-2,5-dihydrothiophen LI - als zähes, grüngelbes Öl vom Siedepunkt 180-190°/0.2 mm in einer Ausbeute von 53.5 %:



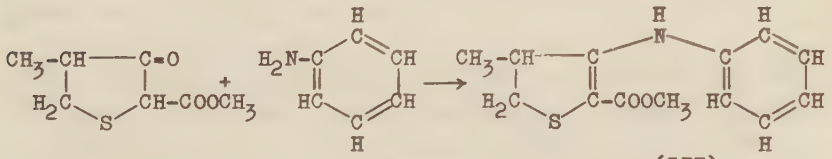
(LI)

LI ließ sich mit Schwefel in Dimethylformamid glatt dehydrieren; das Produkt zersetzte sich aber bei der Destil-

lation vollständig. Wir versuchten daher, das ungereinigte Rohprodukt mit Natriummethylat in Methanol zu cyclisieren, erhielten jedoch bei mehreren Ansätzen unter wechselnden Bedingungen nur teerartige Zersetzungsprodukte. In Übereinstimmung mit dem Versuch XLII (s.S. 51) scheint dies zu beweisen, daß Derivate der vollständig aromatisierten Thienopyrrole durch Dieckmann'schen Ringschluß aus geeigneten Vorstufen nicht zugänglich sind.

2.) Anlagerung von Anilin an 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3) und Darstellung von 3-Methyl-thieno[3,2-b]chinolon-(9)

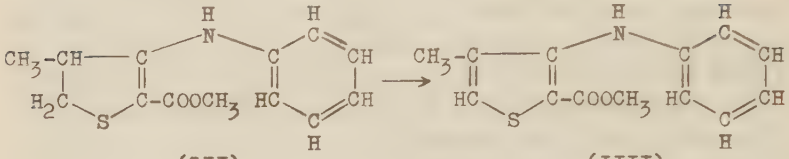
Wir setzten daraufhin Anilin mit 4-Methyl-2-carbomethoxy--thiophanon-(3) um, wobei wir ähnlich verfuhren wie bei der Darstellung von LI, und erhielten bei der Destillation an der Ölpumpe das 2-Carbomethoxy-3-anilino-4-methyl--4,5-dihydrothiophen LII als goldgelbes, geruchloses, zähes klares Öl. Bei der Rektifikation lag der Siedepunkt bei 141-142°/0.05 mm; die Ausbeute betrug 64 %.



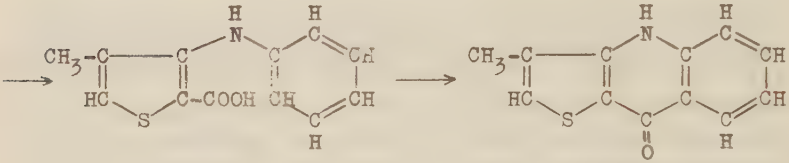
(LII)

Ziel dieses Versuches war es, nach vorhergehender Dehydrierung und Verseifung von LII durch direkte Kondensation der Carboxylgruppe mit dem Benzolring zu einem aromatischen Dreiringsystem zu gelangen, welches außer dem Thieno-[3,2-b]pyridonsystem noch einen angeschlossenen Benzolkern enthält. Es handelte sich dabei um die Kondensation eines ß-Ketosäureesters mit Anilin, wie sie bereits mit Acetessigester durchgeführt worden waren[23].

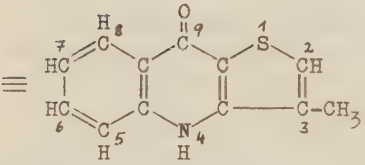
Übersicht über die angestrebte Reaktionsfolge:



(LII) (LIII)



(LIV) (LV)



Schreibweise und Bezifferung nach The Ring Index.

Das Endprodukt LV ist mit dem Acridon zu vergleichen, aus dem man es sich durch Ersatz eines Benzolkerns durch ein 3-Methylthiophen gebildet denken kann. Das Acridon selbst wurde bereits 1892 von C. Graebe und K. Lagodzinski[24] durch Erhitzen von N-Phenylanthranilsäure mit konzentrierter Schwefelsäure dargestellt und bildet gelbe Nadeln, die erst oberhalb 350° schmelzen und sich in heißem Alkohol und Eisessig sowie in kalter alkoholischer Kalilauge mit intensiv blauer Fluoreszenz lösen. Ähnliche Eigenschaften besitzt das 4-Methyl-acridon, das genaue Isologe von LV[25].

Das niedere Homologe von LV, namlich das unsubstituierte Thieno[3,2-b]chinolon, ernielten W. Steinkopf und E. Günther[26] 1936 auf einem ganz anderen Wege, indem sie Anthranilsäurechlorid und Thiophen nach Friedel-Crafts kondensierten, das entstandene o-Nitrophenyl-thienylketon mit

Zink und Salzsäure zum C-2-Thienylanthranil reduzierten und dieses mit Paraffinöl zum Sieden erhitzten. Dabei entstand durch Umlagerung das isomere Thieno[3,2-b]chinolon (von ihnen Benzo-thiopheno-pyridon genannt) in sehr geringer Ausbeute. Die Verbindung bildet rötlichgelbe Kristalle, die bei 320° unter Zersetzung schmelzen; weitere Angaben machen die Autoren nicht. -

Der erste Schritt zur Synthese von LV bestand in der Dehydrierung von LII. Diese erreichten wir wie vorher durch Erhitzen mit überschüssigem Schwefel in Dimethylformamid; dabei entwickelte sich reichlich Schwefelwasserstoff, und bei der Destillation des Reduktionsproduktes erhielten wir LIII als orangegelbes zähes Öl, welches beim Anreiben kristallisierte. Digerieren mit wenig Methanol, Ausfrieren in Aceton-Trockeneis und Absaugen ergab ein weißes Kristallpulver, welches aus Methanol in farblosen Tafeln vom Fp. 84° kristallisiert. Die Reinausbeute betrug 36 %.

LIII wurde durch einstündiges Erhitzen mit 2n-Natronlauge verseift. Beim Abkühlen der alkalischen Lösung kristallisierte das schwerlösliche Natriumsalz von LIV in langen seidigen Fasern aus. Es wurde durch Erwärmen gelöst und mit Eisessig neutralisiert; dabei fiel LIV in farblosen Kristallen mit einer Ausbeute von 94.5 % aus. Aus wässrigem Methanol erhielten wir farblose Nadeln, die nach vorherigem Erweichen unscharf bei 109-114° unter Decarboxylierung schmelzen.

Zweistündiges Erhitzen von LIV mit konzentrierter Schwefelsäure auf dem Wasserbad bewirkte den Ringschluß zum 3-Methyl-thieno[3,2-b]chinolon LV, welches beim Verdünnen der schmutziggrünen Lösung mit gestoßenem Eis in 86 %iger Ausbeute ausfiel. Das Rohprodukt war allerdings noch stark mit Ausgangsprodukt verunreinigt und wurde deshalb aus Dimethylformamid umkristallisiert. Die so gereinigte Verbindung bildet hellorangefarbene Tafeln, die oberhalb 325° langsam verkohlen; die Reinausbeute betrug 43 %.

Wie das 4-Methyl-acridon löst sich LV leicht in alkoholischer Kalilauge und zeigt darin eine intensive violette Fluoreszenz. Zum Unterschied von jenem ist es jedoch in Alkohol und Essigsäure - auch beim Erhitzen - nicht einmal spurenweise löslich, was auf einen noch stärker polaren Charakter unserer Verbindung hindeutet.

Experimenteller Teil:[+)]

[Carbomethoxymethyl-α,ß-dicarbomethoxy-n-propyl]-sulfid (I).

Zu einem Gemisch von 103 g (0,65 mol) Citraconsäuredimethylester und 59 g (0,65 mol) Thioglycolsäuremethylester werden 4 ml Piperidin tropfenweise hinzugefügt, wobei die Temperatur 40° nicht überschreiten soll. Zur Beendigung der Reaktion wird nochmals 1 ml Piperidin hinzugegeben und das Gemisch 2 h auf dem Wasserbad auf 80° erwärmt, wobei es sich gelb färbt. Für den nachfolgenden Ringschluß braucht es nicht weiter gereinigt zu werden. Durch Destillation an der Ölpumpe erhält man ein schwach grünlich gefärbtes Öl vom Siedepunkt 125-128°/0,4 mm. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ.

6,145 mg Subst.,		10,170 mg CO_2,		3,372 mg H_2O	
$C_{10}H_{16}O_6S$:	ber.	C	45,45	H	6,10
(MG 264,30)	gef.		45,17		6,14

4-Methyl-2,5-dicarbomethoxy-thiophanon-(3) (II).

Eine Lösung von 170 g (0,65 mol) I in 100 ml trockenem Benzol wird unter kräftigem Rühren innerhalb einer Stunde zu einer Suspension von 50 g (1,25 mol) $NaOCH_3$ in 200 ml trockenem Benzol tropfen gelassen. Das Gemisch erwärmt sich dabei und färbt sich braun. Anschließend erhitzt man unter Rühren 1 h auf 60°, dann 1 h auf 80° und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Am nächsten Morgen gießt man die Lösung unter krätigem Rühren in ein Gemisch von 55 g H_2SO_4 konz. + 1 l Eiswasser, trennt die benzolische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Benzol. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels geht II als gelbes Öl bei 127-132°/0,8 mm in einer Ausbeute von

---

[+)] Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf dem Koflerblock bestimmt und sind unkorrigiert.

103 g (69 % d.Th.) über. Eine Probe wurde rektifiziert und siedete bei 127°/0,8 mm.

7,122 mg Subst.,		12,185 mg CO_2,		3,284 mg H_2O	
$C_9H_{12}O_5S$:	ber.	C	46,55	H	5,21
(232,26)	gef.		46,31		5,16

Eisen-(III)-chloridreaktion in Methanol: tiefblau, verblaßt nach einiger Zeit.

Semicarbazon von II.

0,5 g II, 0,33 g Semicarbazid-hydrochlorid und 0,25 g Natriumazetat werden in 8 ml Methanol und 3 ml Wasser gelöst und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Am nächsten Morgen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Fp. 182°.

4,398 mg Subst.,		6,662 mg CO_2,		2,135 mg H_2O	
$C_{10}H_{15}O_5N_3S$:	ber.	C	41,52	H	5,23
(289,31)	gef.		41,34		5,43

4-Methyl-3-hydroxythiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester (III).

11,6 g (0,05 mol) II werden in 150 ml CCl_4 gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb 3 h tropfenweise mit einer Lösung von 8 g (0,05 mol) Brom in 50 ml CCl_4 versetzt. Die Lösung färbt sich dabei gelb. Sie wird über Nacht stehen gelassen, am nächsten Morgen von ausgeschiedenen Schmieren abfiltriert und auf dem Wasserbad eingedampft; die letzten Reste des Lösungsmittels werden am Wasserstrahlvakuum entfernt. Es hinterbleibt ein viskoses braunes Öl, welches beim Anreiben mit einem Tropfen Methanol zu einer halbfesten Masse erstarrt. Man kristallisiert aus wenig Methanol um und wäscht mit eiskaltem Methanol nach. Ausbeute 1,6 g (15 % d.Th.), Fp. 107-108°.

4,436 mg Subst.,		7,688 mg CO_2,		1,723 mg H_2O	
$C_9H_{10}O_5S$:	ber.	C	46,96	H	4,38
(230,24)	gef.		47,30		4,34

Eisen-(III)-chloridreaktion in Methanol: blau, beständig.

2-Amino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (IV).

27 g (0,17 mol) 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3) werden in 130 ml absolutem Äthanol gelöst und mit 31 g (0,17 mol) Guanidincarbonat über Nacht am Rückfluß gekocht. Die hellbraune Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 40 ml Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Es fällt augenblicklich ein hellbrauner Niederschlag aus, der nach kurzem Stehen abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet wird. Zur Reinigung wird aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute (roh) 12 g (42 % d.Th.). Feine weiße Nadeln (aus H_2O), Fp. > 300°.

4,419 mg Subst.,		6,941 mg CO_2,		1,778 mg H_2O	
$C_6H_7ON_3S$:	ber.	C	42,60	H	4,17
(169,21)	gef.		42,87		4,50

2-Mercapto-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (V).

2 g (12,5 mmol) 4-Carbomethoxy-thiophanon-(3) und 4,75 g (62,5 mmol) Thioharnstoff werden in 10 ml absolutem Äthanol suspendiert und zum Sieden erhitzt. Dazu läßt man innerhalb 30 min. eine Lösung von 1,7 g (31 mmol) $NaOCH_3$ in 10 ml Äthanol abs. hinzutropfen und erhitzt weitere 4 h am Rückfluß. Dann zieht man das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in 30 ml kaltem Wasser und säuert mit Eisessig an. V fällt als weißes Pulver aus, das abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und getrocknet wird. Ausbeute 0,5 g (21 % d.Th.). Weiße Nadeln (aus Wasser), Fp. > 300°.

4,792 mg Subst.,		6,867 mg CO_2,		1,498 mg H_2O	
$C_6H_6ON_2S_2$:	ber.	C	38,72	H	3,25
(186,26)	gef.		39,11		3,50

2-Hydrazino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI).

Man löst 4,4 g (0,04 mol) Aminoguanidin-hydrochlorid in 30 ml Methanol abs., gibt 2,2 g (0,04 mol) $NaOCH_3$ in 15 ml Methanol

abs. hinzu und saugt vom ausgefallenen NaCl ab. Die so gewonnene Lösung von freiem Aminoguanidin gibt man auf einmal zu einer Lösung von 3,4 g (0,02 mol) 4-Carbomethoxy--thiophanon-(3) in 10 ml Methanol abs., erhitzt zum Sieden und läßt eine Lösung von 5,4 g (0,1 mol) $NaOCH_3$ in 30 ml Methanol abs. rasch hinzutropfen, wobei fast augenblicklich ein kristalliner Niederschlag ausfällt. Man läßt noch 1 h kochen, saugt nach dem Abkühlen die Kristalle ab und wäscht mit Wasser. Ausbeute 1,75 g (45 % d.Th.). Weiße Kristallfasern (aus Wasser), Fp. um 300°.

5,148 mg Subst.,	7,375 mg CO_2,	1,990 mg H_2O		
3,055 mg Subst.,	0,853 ml N bei 25°/723 mm Hg			
$C_6H_8ON_4S$:	ber.	C 39,13	H 4,38	N 30,43
(184,23)	gef.	39,09	4,33	30,41

2-Amino-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (VII).

18 g Guanidin-hydrochlorid werden in 50 ml Methanol abs. gelöst, mit einer Lösung von 20 g $NaOCH_3$ in 100 ml Methanol abs. versetzt und von ausgefallenen NaCl abgesaugt. Man erhält so eine ca. 0,3molare Guanidinlösung, die einen Überschuß von ca. 0,1 mol $NaOCH_3$ enthält. Dazu gibt man 10,5 (0,06 mol) 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3) und erhitzt 30 min. zum Sieden, läßt dann die tiefgelbe Lösung abkühlen und säuert mit Eisessig an. Nach einigen Sekunden (besonders schnell beim Anreiben) scheiden sich schwach grünlich gefärbte Nadeln ab. Man läßt einige Stunden stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausbeute 4 g (36 % d.Th.). Weiße Nadeln (aus Wasser), Fp. >280°.

4,814 mg Subst.,	8,139 mg CO_2,	2,080 mg H_2O		
$C_7H_9ON_3S$:	ber.	C 45,90	H 4,95	
(183,24)	gef.	46,14	4,83	

2-Mercapto-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (VIII)

3,5 g (0,02 mol) 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophanon-(3) und 7,6 g (0,1 mol) Thioharnstoff werden in 20 ml Äthanol abs. suspendiert und zum Sieden erhitzt. Dazu läßt man innerhalb 30 min. eine Lösung von 2,7 g (0,05 mol) $NaOCH_3$ in 20 ml Äthanol abs. hinzutropfen und erhitzt weitere 7 h am Rückfluß. Man zieht das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in wenig Wasser und säuert mit Eisessig an. Der ausfallende bräunliche Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Weiße Fasern, Ausbeute 0,6 g (15 % d.Th.), Fp. > 280°.

3,717 mg Subst.,	5,736 mg CO_2,		1,369 mg H_2O		
$C_7H_8ON_2S_2$:	ber.	C 42,00	H 4,03		
(200,27)	gef.	42,12	4,20		

2-Amino-4-hydroxy-7-methyl-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (IX).

2 g (11,5 mmol) 2-Methyl-4-carbomethoxy-thiophanon-(3) werden mit 2 g (11 mmol) Guanidincarbonat in 15 ml Äthanol abs. 6 h am Rückfluß gekocht. Man saugt vom Ungelösten ab, läßt abkühlen und säuert die Lösung mit Eisessig an. Nach einiger Zeit (bes. beim Anreiben) beginnt sich IX in reinweißen Kristallen abzuscheiden. Man läßt über Nacht stehen und arbeitet wie üblich auf. Ausbeute 0,57 g (27 % d.Th.). Schneeweiße verfilzte Fasern, die bei langsamem Erhitzen bei 263-265° schmelzen. Bei schnellem Erhitzen liegt der Schmelzpunkt um 290°.

4,885 mg Subst.,	8,220 mg CO_2,		2,150 mg H_2O			
2,834 mg Subst.,	0,605 ml N bei 27°/720 mm Hg					
$C_7H_9ON_3S$:	ber.	C 45,90	H 4,95	N 22,94		
(183,17)	gef.	45,92	4,93	23,01		

2-Amino-4-hydroxy-5,7-dimethyl-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (X)

2 g (10,5 mmol) 2,5-Dimethyl-4-carbomethoxy-thiophanon-(3) werden mit 2 g (11 mmol) Guanidincarbonat in 15 ml Äthanol abs. 20 h am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei IX. Aus der angesäuerten Lösung scheidet sich X nach einigen Stunden langsam in reinweißen Kristallen ab. Ausbeute 0,25 g (12 % d.Th.). Weiße kurze Nadeln (aus Wasser), die bei langsamem Erhitzen unter Zersetzung bei 268-270° schmelzen.

4,299 mg Subst., 7,705 mg CO_2, 2,130 mg H_2O
2,881 mg Subst., 0,561 ml N bei 26°/720 mm Hg

$C_8H_{11}ON_3S$:	ber.	C 48,72	H 5,62	N 21,31
(197,26)	gef.	48,91	5,55	21,04

2-Amino-4-chlor-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XI).

5 g (0,03 mol) ungereinigtes IV werden in 30 ml frisch destilliertem $POCl_3$ und 7 ml Dimethylanilin suspendiert und bis zur vollständigen Lösung am Rückfluß erhitzt (ca. 45 min.). Man läßt abkühlen, gießt die dunkelbraune Reaktionslösung vorsichtig auf 300 g Eis, läßt über Nacht stehen, filtriert am nächsten Tag von ausgefallenen schwarzen Flocken ab und stellt mit konzentriertem NH_3 auf pH = 4 ein. Bei dieser Acidität bleibt das Dimethylanilin noch als Hydrochlorid gelöst, während XI in bräunlichen Flocken ausfällt. Man saugt nach einiger Zeit ab, wäscht mit viel Wasser und trocknet. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung für alle folgenden Umsetzungen verwendet werden. Ausbeute 3,5 g (63 % d.Th.). Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 30 %igem Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle erhält man ein weißes Kristallpulver, das sich bei 215-220° zersetzt.

4,622 mg Subst., 6,500 mg CO_2, 1,460 mg H_2O
3,299 mg Subst., 0,680 ml N bei 26°/721 mm Hg

$C_6H_6N_3SCl$:	ber.	C 38,40	H 3,23	N 22,39
(187,66)	gef.	38,47	3,55	22,36

2-Amino-4-methoxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XII).

1,1 g (5,9 mmol) XI werden in 10 ml trockenem Xylol suspendiert und mit einer Lösung von 1,1 g (20 mmol) $NaOCH_3$ in 10 ml Methanol abs. versetzt. Man erhitzt 2 h am Rückfluß, dampft im Vakuum zur Trockne ein, wäscht den Rückstand gründlich mit Wasser und trocknet. Ausbeute 0,65 g (61 % d.Th.). Weiße verfilzte Fasern (aus Wasser), Fp. 172°.

2,204 mg Subst.,	3,722 mg CO_2,		0,972 mg H_2O		
$C_7H_9ON_3S$:	ber.	C 45,90	H 4,95		
(183,17)	gef.	46,08	4,93		

2-Amino-4-methylamino-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIII).

0,75 g (4 mmol) XI werden in einer Lösung von 1,6 ml 30 %igem wässrigem Methylamin und 15 ml Äthanol suspendiert und in einem Autoklaven 15 h unter Schütteln auf 180° erhitzt. Die gelbe Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und mit 5 %iger NaOH stark alkalisch gemacht. Der ausfallende gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,55 g (75 % d.Th.)Hellgelbe Kristalle (aus wenig Wasser), die in verdünnten Mineralsäuren löslich sind.
Fp. 124° (Zers.).

5,163 mg Subst.,	8,665 mg CO_2,		2,510 mg H_2O			
2,873 mg Subst.,	0,823 ml N bei 25°/723 mm Hg					
$C_7H_{10}N_4S$:	ber.	C 46,15	H 5,52	N 30,76		
(182,25)	gef.	45,78	5,44	31,19		

2,4-Diamino-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIV).

Eine Suspension von 0,65 g (3,5 mmol) XI in 10 ml absolutem, bei 0° mit getrocknetem NH_3 gesättigten Äthanol wird in einem Autoklaven unter Schütteln 15 h auf 140° erhitzt. Nach dem Öffnen des Autoklaven werden die auskristallisierten dicken Nadeln von XIV gesammelt, mit wenig kaltem Alkohol gewaschen

und getrocknet. Ausbeute 0,35 g (60 % d.Th.). Schwach gelblich gefärbte Schuppen (aus wenig Wasser), unlöslich in verdünnten Mineralsäuren. XIV zersetzt sich bei 255-260°.

3,387 mg Subst.,		5,320 mg CO_2,		1,460 mg H_2O	
$C_6H_8N_4S$:	ber.	C	42,85	H	4,80
(168,23)	gef.		42,86		4,82

2-Acetamino-4-hydroxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XV).

1 g (6 mmol) IV wird mit 10 ml Essigsäureanhydrid und einigen Tropfen Pyridin zum Sieden erhitzt. Nach wenigen Minuten geht IV in Lösung, gleichzeitig scheidet sich XV kristallin ab. Das Reaktionsprodukt wird noch 1 h am Rückfluß gekocht, abgekühlt und in eine Lösung von 20 g Soda in 150 ml Wasser gegossen. Nach dem Zersetzen des überschüssigen Essigsäureanhydrids hinterbleibt XV in fettigen Schuppen. Ausbeute 0,8 g (67 % d.Th.). Weiße glänzende Schuppen (aus Wasser), Fp. > 280°.

4,720 mg Subst.,		7,823 mg CO_2,		1,799 mg H_2O	
$C_8H_9O_2N_3S$:	ber.	C	45,50	H	4,30
(211,25)	gef.		45,23		4,26

2-Acetamino-4-methoxy-5H,7H-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVI).

A. 0,2 g (0,11 mmol) XII werden mit 5 ml Essigsäureanhydrid + 2 Tropfen Pyridin 90 min. am Rückfluß gekocht. Die hellgelbe Lösung wird abgekühlt und mit einer Lösung von 5 g Soda in 50 ml Wasser zersetzt. Die hinterbleibenden Kristalle werden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,17 g (69 % d.Th.). Weiße Fasern (aus Wasser), Fp. 165°.

5,034 mg Subst.,		8,910 mg CO_2,		2,200 mg H_2O	
$C_9H_{11}O_2N_3S$:	ber.	C	48,00	H	4,92
(225,27)	gef.		48,30		4,89

B. 0,2 g (0,1 mmol) XV werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, mit 30 ml einer nach Gattermann-Vorschrift hergestellten ätherischen Diazomethanlösung versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur in einem lose verschlossenen Erlenmeyerkölbchen stehen gelassen. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibt ein braunes Öl, das beim Anreiben erstarrt. Man kristallisiert aus Wasser um und erhält XVI in einer Ausbeute von 60 mg (27 % d.Th.), allerdings noch stark mit XV verunreinigt. Nach dreimaligem Umkristallisieren unter Zusatz von Aktivkohle betrug der Schmelzpunkt 163°. Eine Probe gab mit der nach A. hergestellten Verbindung keine Schmelzpunktsdepression mehr.

2-Acetamino-4-hydroxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin(XVII)

1 g (5,5 mmol) VII wird mit 20 ml Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze Natriumacetat suspendiert und zum Sieden erhitzt. Nach einiger Zeit entsteht eine klare Lösung, die noch 1 h am Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit einer Lösung von 20 g Soda in 100 ml Wasser zersetzt wird. Es hinterbleiben hellbraune Kristalle, die mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. Ausbeute 0,7 g (57 % d.Th.). Weiße Blättchen (aus Wasser), Fp. 242°.

4,524 mg Subst.,		7,955 mg CO_2,		1,990 mg H_2O	
$C_9H_{11}O_2N_3S$:	ber.	C	48,00	H	4,92
(225,27)	gef.		47,98		4,92

2-Amino-4-chlor-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (XVIII).

8,3 g (45 mmol) VII werden in einem 100 ml-Kolben mit aufgesetztem Rückflußkühler auf einmal mit einem Gemisch von 50 ml $POCl_3$ und 12 ml Dimethylanilin übergossen. Unter Aufschäumen und Erhitzung setzt augenblicklich die Reaktion ein, nach deren Abklingen eine klare hellgelbe Lösung hinterbleibt, die noch 30 min. zum Sieden erhitzt wird. Man läßt abkühlen und gießt langsam unter Umrühren auf 400 g Eis. Nach dem Zersetzen des überschüssigen $POCl_3$ hinterbleibt eine hellgelbe Lösung,

die von Verunreinigungen abgesaugt und mit NaOH konz. auf pH = 4 eingestellt wird, wobei XVIII als voluminöser gelber Niederschlag ausfällt. Man läßt absitzen, saugt ab, wäscht mit viel Wasser und trocknet. Ausbeute 5,5 g (60 % d.Th.). Schwach grünlich gefärbte Nadeln (aus 30 %igem Eisessig), Fp. 179°.

3,761 mg Subst.,	5,760 mg CO_2,		1,408 mg H_2O		
$C_7H_8N_3SCl$:	ber.	C	41,69	H	3,99
(201,68)	gef.		41,80		4,18

2-Amino-4-methoxy-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (XIX).

1 g (5 mmol) XVIII wird in trockenem Xylol suspendiert, mit einer Lösung von 1 g (18,5 mmol) $NaOCH_3$ in 5 ml Methanol abs. versetzt und das Ganze 3 h am Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie bei XII auf und erhält XIX in einer Ausbeute von 0,85 g (89 % d.Th.) als gelbes Pulver. Farblose Kristalle (aus viel Wasser), Fp. 151°.

4,749 mg Subst.,	8,475 mg CO_2,		2,350 mg H_2O		
$C_8H_{11}ON_3S$:	ber.	C	48,72	H	5,62
(197,26)	gef.		48,70		5,54

2-Amino-4-anilino-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (XX).

1 g (5 mmol) XVIII wird in einer Lösung von 1,8 g (20 mmol) Anilin in 10 ml Äthanol abs. suspendiert und 15 h im Autoklaven unter Schütteln auf 140° erhitzt. Die braungelbe Reaktionslösung wird von Verunreinigungen abgesaugt und mit verdünnter NaOH alkalisch gemacht. Dabei fällt XX als weisses Kristallpulver in einer Ausbeute von 1 g (79 % d.Th.) aus. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Methanol und tropfenweises Versetzen mit Wasser, wobei XX als körniges weißes Pulver ausfällt. Fp. 185°.

4,456 mg Subst.,	9,910 mg CO_2,		2,150 mg H_2O		
$C_{13}H_{14}N_4S$:	ber.	C	60,45	H	5,46
(258,34)	gef.		60,69		5,40

2-Amino-4-mercapto-7-methyl-6H,7H-thieno[3,2-d]pyrimidin (XXI).

1 g (5 mmol) XVIII wird in 15 ml H_2S-gesättigtem wasserfreien Äthanol, das 1 g $NaOCH_3$ enthält, suspendiert und im Autoklaven 8 h unter Schütteln auf 120° erhitzt. Dabei kristallisiert XXI in schönen gelben Nadeln aus, die von anhaftendem Schleim durch öfteres Dekantieren befreit, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. Ausbeute 0,48 g (49 % d.Th.). Gelbe verfilzte Nadeln (aus viel Wasser). XXI sublimiert allmählich ab 260°.

4,273 mg Subst.,		6,669 mg CO_2,		1,982 mg H_2O	
$C_7H_9N_3S_2$:	ber.	C	42,21	H	4,55
(199,32)	gef.		42,59		4,92

1,4-Dicarbäthoxy-3-carbäthoxymethylmercapto-Δ^3-pyrrolin (XXII).

11,5 g (0,05 mol) 1,4-Dicarbäthoxypyrrolidon-(3)[16] werden in 80 ml Äthanol abs. gelöst und mit 6 g (0,05 mol) Thioglycolsäureäthylester versetzt. Dann wird unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung 5 h lang trockenes HCl-Gas eingeleitet und das gelbe Reaktionsgemisch über Nacht unter Verschluß im Eisschrank stehen gelassen. Man zieht Äthanol, HCl und etwas nicht umgesetzten Thioglycolsäureester im Vakuum ab (zuletzt auf siedendem Wasserbad), wobei ein viskoses gelbes Öl hinterbleibt, welches beim Verreiben mit etwas Methanol zu einer farblosen Kristallmasse erstarrt. Sie wird zerdrückt, mit etwas wässrigem Methanol digeriert und abgesaugt. Die Ausbeute beträgt 15 g (91 % d.Th.), nimmt aber bei größeren Ansätzen etwas ab. Die Substanz ist ziemlich leicht löslich in Methanol und kristallisiert aus Methanol/Wasser 2:1 in feinen weißen Fasern vom Fp. 78-79°.

4,625 mg Subst.,		8,564 CO_2,		2,747 mg H_2O	
$C_{14}H_{21}O_6NS$:	ber.	C	50,75	H	6,39
(331,38)	gef.		50,53		6,64

1,4,5-Tricarbäthoxy-3-carbäthoxymethylmercapto-Δ^3-pyrrolin (XXII

44 g (0,15 mol) Tricarbäthoxypyrrolidon-(3)[17] und 18 g (0,15 mol) Thioglycolsäureäthylester werden in 220 ml Äthanol gelöst und unter Eis-Kochsalzkühlung 8 h lang mit trokkenem HCl gesättigt. Die Aufarbeitung erfolt wie bei XXII; die Ausbeute beträgt 89,5 % d.Th. XXIII ist ebenfalls gut löslich in Methanol und bildet aus Methanol/Wasser 1:1 bei tiefen Temperaturen farblose Kristalle vom Fp. 78°.

5,208 mg Subst.,		9,597 mg CO_2,		2,922 mg H_2O	
$C_{17}H_{25}O_8NS$:	ber.	C	50,61	H	6,25
(403,44)	gef.		50,29		6,27

1,4-Dicarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin (XXIV).

Man löst 15 g (0,65 mol) 1,4-Dicarbäthoxypyrrolidon-(3) in 100 ml Äthanol, kühlt mit einer Eis-Kochsalzmischung und leitet 6 h lang trockenes HCl und H_2S ein. Man läßt über Nacht im Kühlschrank stehen; nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterbleiben weiße Kristallmassen in einer Rohausbeute von 93,5 %. Sie können aus wässrigem Methanol umkristallisiert werden und schmelzen dann bei 61-63°. Die Reinausbeute beträgt 76 % d.Th.

2,4-Dinitrophenylderivat von XXIV.

Zur Identifikation löst man 2,7 g (0,011 mol) XXIV in 10 ml abs. Äthanol und versetzt unter Rühren mit einer Lösung von 0,23 g Na (0,01 mol) in 5 ml Äthanol, wobei nach wenigen Sekunden das Na-Salz von XXIV als weißer Kristallbrei ausfällt. Dazu gibt man eine Lösung von 2 g 2,4-Dinitrochlorbenzol in 10 ml Äthanol. Die Reaktion setzt augenblicklich ein unter Erwärmung und NaCl-Abscheidung und beim Erhitzen wird das Gemisch fest. Man kocht noch 10 min. am Rückfluß, saugt nach dem Erkalten den gelbgrünen Kristallbrei ab und wäscht mit Methanol, Wasser und nochmals Methanol. Man erhält die Verbindung in einer Ausbeute von 3,5 g (92,5 % d.Th.).

Sie kristallisiert aus Äthanol in grüngelben Nadeln, die bei 141-142° schmelzen.

4,480 mg Subst.,	7,708 mg CO_2,		1,701 mg H_2O		
$C_{15}H_{17}O_8N_3S$:	ber.	C	46,70	H	4,17
(411,41)	gef.		46,95		4,24

1,4,5-Tricarbäthoxy-3-mercapto-Δ^3-pyrrolin (XXV).

32 g (0,1 mol) 1,4,5-Tricarbäthoxypyrrolidon-(3) werden in 150 ml Äthanol abs. gelöst und 8 h wie beschrieben mit HCl und H_2S gesättigt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei XXIV. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibt XXV als gelbes, zähes, klares Öl, das nicht kristallisiert und sich bei der Destillation an der Ölpumpe zersetzt. Es wird deshalb ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Mit Dinitrochlorbenzol entstand eine schwarzbraune Lösung, aus der sich nach einigen Tagen gelbe glänzende Kristallblättchen abschieden. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen sie bei 192°. Bei der Analyse verpufften sie im Rohr, so daß wir keine stimmenden Verbrennungswerte erhalten konnten.

1,4-Dicarbäthoxy-2-mercapto-5-phenyl-Δ^3-pyrrolin (XXVI).

24 g (0,08 mol) 1,4-Dicarbäthoxy-5-phenylpyrrolidon-(3)[17] werden in 150 ml Äthanol gelöst und mit HCl und H_2S gesättigt. Die Durchführung des Versuches und die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgen wie bei XXIV. Man erhält schwach rosa gefärbte Kristallmassen in einer Ausbeute von 22 g (87 % d.Th.), die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden.

2,4-Dinitrophenylderivat von XXVI.

1,6 g (0,005 mol) XXVI werden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 0,11 g (0,005 mol) Na in 3 ml Äthanol versetzt, wobei die Farbe von hellgelb nach rotgelb umschlägt und schwache Erwärmung eintritt. Die Lösung des Na-Salzes von XXVI gibt man

unter Rühren zu einer Lösung von 1 g (0,005mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 10 ml Äthanol, kocht 2 h am Rückfluß, dampft auf 10 ml ein und saugt noch heiß vom ausgeschiedenen NaCl ab. Beim Abkühlen scheidet sich ein rotes Öl ab, das nach langwierigem Verreiben und Auskochen mit immer frischem Methanol und Cyclohexan kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 1,17 g (47 % d.Th.). Aus Methanol bildet es hellgelbe Kristalle, die bei 121-122° schmelzen.

4,351 mg Subst.,		8,480 mg CO_2,		1,662 mg H_2O	
$C_{22}H_{21}O_8N_3S$:	ber.	C	54,21	H	4,32
(487,48)	gef.		54,97		4,41

1,4-Dicarbäthoxy-3-acetonylmercapto-Δ^3-pyrrolin (XXVII).

2,45 g (0,01 mol) XXIV werden in 5 ml Äthanol abs. gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 0,23 g (0,01 mol) Na in 5 ml Äthanol gegeben, worauf in wenigen Sekunden das reinweiße Na-Salz von XXIV ausfällt. Dazu gibt man auf einmal eine Lösung von 0,93 g (0,01 mol) Chloraceton in 5 ml abs. Äthanol und erwärmt langsam. Nach kurzer Zeit entsteht eine Lösung, die sich unter Ausscheiden von NaCl tieforange färbt. Man erhitzt am Rückfluß 30 min. und saugt noch heiß vom Kochsalz ab. Aus der erhaltenen Lösung kristallisiert beim Anreiben 1,8 g (60 % d.Th.) XXVII aus. Aus Wasser/Methanol bildet es körnige Kristalle vom Fp. 111-112°.

4,263 mg Subst.,		8,077 mg CO_2,		2,472 mg H_2O	
$C_{13}H_{19}O_5NS$:	ber.	C	51,81	H	6,36
(301,37)	gef.		51,77		6,49

1,3-Bis-[1,4-dicarbäthoxy-3-pyrrolin-3-yl]-dimercaptoaceton(XXVII

Man stellt aus 3,68 g (0,015 mol) XXIV und 0,36 g (0,015 mol) Na in 15 ml abs. Äthanol wie oben das Na-Salz von XXIV her und versetzt es unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,96 g (0,0075 mol) α,α'-Dichloraceton in 10 ml abs. Äthanol. Unter Erwärmung setzt die Reaktion ein, und nach kurzer

Zeit wird der zunächst dünne Brei fest. Man gibt noch 10 ml Äthanol hinzu, rührt 60 min. bei Raumtemperatur, danach noch 20 min. am Rückfluß, wobei sich die überstehende Lösung dunkelbraun färbt. Nach dem Abkühlen wird der weiße Kristallbrei abgesaugt und erst in kaltem Methanol, dann mit viel Wasser gründlich gewaschen. Die Ausbeute beträgt 2,05 g (50 % d.Th.). XXVIII kristallisiert aus Äthanol in winzigen Nadeln vom Fp. 163-165°.

4,623 mg Subst.,		8,575 mg CO_2,		2,478 mg H_2O	
$C_{23}H_{32}O_9N_2S_2$:	ber.	C	50,72	H	5,92
(544,65)	gef.		50,62		5,99

1,4-Dicarbäthoxy-3-[p-Bromphenacyl]-mercapto-Δ^3-pyrrolin (XXIX).

4 g (0,016 mol) XXIV werden in 5 ml Äthanol abs. gelöst und zu einer Lösung von 0,38 g (0,016 mol) Na in 5 ml Äthanol gegeben, wobei sich augenblicklich das Na-Salz bildet. Dazu gibt man unter Rühren auf einmal die heiße Lösung von 4,55 g (0,016 mol) p-Bromphenacylbromid und erwärmt auf dem Wasserbad. Nach wenigen Augenblicken erstarrt der Kolbeninhalt zu einem dicken Brei, der abgesaugt, mit Methanol, Wasser und nochmals Methanol gewaschen und getrocknet wird. Ausbeute 6,5 g (90 % d.Th.). XXIX kristallisiert aus Dimethylformamid/Wasser 2:1 in winzigen farblosen Nadeln vom Fp. 152°.

4,828 mg Subst.,		8,610 mg CO_2,		1,890 mg H_2O	
$C_{18}H_{20}O_5NSBr$:	ber.	C	48,87	H	4,56
(442,35)	gef.		48,75		4,39

1,4-Dicarbäthoxy-3-carbamidomethylmercapto-Δ^3-pyrrolin (XXX).

Man stellt aus 2,45 g (0,01 mol) XXIV und 0,23 g (0,01 mol) Na in 10 ml abs. Äthanol das Na-Salz von XXIV her, versetzt es mit einer Lösung von 0,94 g (0,01 mol) Chloracetamid in 10 ml Äthanol, erwärmt 30 min. unter Rühren am Rückfluß und saugt noch heiß vom ausgeschiedenen NaCl ab. Beim Abkühlen kristallisiert aus der rotbraunen Lösung XXX in einer Ausbeute

von 1,6 g (51 % d.Th.) aus. Es kristallisiert unter grossen Verlusten aus Methanol und bildet farblose Tafeln, die bei 174-175° schmelzen.

4,624 mg Subst.,		8,016 mg CO_2,		2,490 mg H_2O	
$C_{12}H_{18}O_5N_2S$:	ber.	C	47,66	H	6,00
(302,36)	gef.		47,78		6,02

2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XXXI).

a) 34 g (0,1 mol) XXII werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur auf einmal zu einer Lösung von 5,8 g (0,25 mol) Na in 100 ml Äthanol gegeben. Bereits beim Stehen setzt unter Selbsterwärmung und Dunkelfärbung die Reaktion ein. Nach 15 min. wird unter Rühren 30 min. am Rückfluß erhitzt, wobei sich das Na-Salz von XXXI als körniges Pulver abscheidet. Es wird nach dem Erkalten von der tiefbraunen Lösung abgesaugt und bei 60° in überschüssige verd. HCl eingerührt. Dabei fällt XXXI in weißen voluminösen Flocken aus; die Ausbeute beträgt 6 g (20,5 % d.Th.).

b) Wesentlich höhere Ausbeuten erzielt man nach folgendem Verfahren: In einen 500 ml-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, weitem Rückflußkühler und Trockenrohr, gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß 24 ml einer 30 %igen benzolischen Suspension von $NaNH_2$ (DEGUSSA ; entsprechend 7 g (0,18 mol) $NaNH_2$) und verdünnt sie mit weiteren 30 ml absolutem Benzol. Dann erwärmt man das Gemisch auf 50-60° und läßt eine Lösung von 36 g (0,11 mol) XXII in 80 ml Benzol + 100 ml Äther langsam hinzutropfen. Im allgemeinen setzt die Reaktion ein, sobald ca. 1/4 der Lösung hinzugetropft ist; dabei muß augenblicklich das Wasserbad entfernt werden und der Kolben notfalls gekühlt werden, da die Reaktion äußerst heftig verläuft. Sobald sie etwas abgeklungen ist, gibt man den Rest der Lösung rasch hinzu, so daß das Reaktionsgemisch am lebhaften Sieden gehalten wird. Man rührt noch 2 h unter Rückflussen, läßt abkühlen, verdünnt das hellbraune trübe Reaktionsprodukt vorsichtig mit 1 l Wasser und schüttelt gut durch. Dabei schei-

det sich ein dicker Kristallbrei ab, der abgesaugt, mehrmals gut mit Wasser gewaschen und in eine Lösung von 25 ml konz. HCl + 300 ml Wasser eingerührt wird. Man erwärmt auf 60°, läßt abkühlen und saugt die weißen Flocken ab. Die Ausbeute beträgt 19 g (61 % d.Th.) und ist auch bei größeren Ansätzen konstant.

XXXI kristallisiert aus wenig Methanol in farblosen Nadeln, die bei 117° schmelzen. In kaltem Alkohol ist es beträchtlich löslich. Mit methanolischer $FeCl_3$-Lösung gibt es eine blauviolette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in violett übergeht.

4,097 mg Subst.,	7,632 mg CO_2,		1,995 mg H_2O		
$C_{12}H_{15}O_5NS$:	ber.	C 50,52	H 5,30		
(285,31)	gef.	50,84	5,44		

2,4,5-Tricarbäthoxy-3-hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c] pyrrol (XXXII).

9,9 g (0,03 mol) XXIII werden in 20 ml abs. Äther suspendiert und mit soviel trockenem Benzol versetzt, daß eine klare Lösung entsteht (ca. 25 ml). Diese tropft man unter Ausschluß von Feuchtigkeit und kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 3,5 g (0,09 mol) $NaNH_2$ in 12 ml Benzol (30 %, DEGUSSA). Springt die Reaktion bei Raumtemperatur an, so erhält man das unverseifte Produkt. Man rührt nach Beendigung der Reaktion noch einige Stunden bei Raumtemperatur, schüttelt das hellbraune Reaktionsgemisch einige Male mit insgesamt 100 ml Wasser aus und rührt den wässrigen Extrakt in einen geringen Überschuß verdünnter HCl ein. Dabei scheiden sich weiße Flocken ab; die Ausbeute beträgt 4,5 g (51 % d.Th.). Aus wässrigem Methanol bildet XXXII winzige Nadeln vom Fp. 95-95,5°. Mit methanolischer $FeCl_3$-Lösung gibt es ebenfalls eine blauviolette Farbreaktion.

4,323 mg Subst.,	7,992 mg CO_2,		2,105 mg H_2O		
$C_{15}H_{19}O_7NS$:	ber.	C 50,42	H 5,36		
(357,37)	gef.	50,45	5,44		

2,4,5-Tricarbäthoxy-3-methoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XXXIII)

2 g (0,007 mol) XXXII werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml einer aus Diaktin hergestellten ätherischen Diazomethanlösung versetzt, wobei sofort eine heftige N_2-Entwicklung auftritt. Man läßt über Nacht stehen, zersetzt das überschüssige Diazomethan mit etwas Eisessig, filtriert von Verunreinigungen ab und evakuiert in der Kälte. Der weiße kristalline Rückstand wird mit wenig Wasser digeriert, abgesaugt und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 1,8 g (86 % d.Th.). XXXIII kristallisiert aus wässrigem Methanol und schmilzt bei 85°.

5,023 mg Subst.,		9,505 mg CO_2,		2,570 mg H_2O	
$C_{16}H_{21}O_7NS$:	ber.	C	51,75	H	5,70
(369,40)	gef.		51,65		5,73

2,5-Dicarbäthoxy-3-hydroxy-4-carboxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XXXIV).

a) 6,6 g (0,02 mol) XXIII werden in 20 ml abs. Äthanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 1,2 g (0,05 mol) Na in 20 ml Äthanol abs. versetzt. Man rührt noch eine Stunden bei Raumtemperatur und erhitzt dann langsam auf dem Wasserbad zu gelindem Sieden. Dabei trübt sich die anfangs klare Lösung, und es fällt ein brauner Niederschlag aus. Nach zweistündigem Rückflussen wird abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und in ein Gemisch von 5 ml HCl + 50 g Eis eingerührt. Dabei scheiden sich graubraune Flocken aus, die durch Umkristallisieren aus wenig Methanol gereinigt werden. Die Rohausbeute beträgt 1,7 g (31,5 % d.Th.). Aus Methanol bildet es farblose Nadeln, die nach vorherigem Erweichen unter Decarboxylierung bei 195° schmelzen. Die $FeCl_3$-Reaktion ist auch hier blauviolett.

b) 25 g (0,075 mol) XXIII werden in 100 ml Benzol gelöst; ein Drittel dieser Lösung wird bei Raumtemperatur unter Rühren zu 30 ml einer 30 %igen benzolischen Suspension von $NaNH_2$

(DEGUSSA) zutropfen gelassen (wegen Einzelheiten vgl. XXXIb). Dann wird vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt, bis die äußerst heftige Reaktion einsetzt; der Rest der Lösung wird dann rasch zulaufen gelassen. Zum Unterschied von XXXII entsteht hierbei eine tiefbraune Lösung, die nach kurzer Zeit zu einer Gallerte erstarrt. Man rührt 2 h bei 60°, läßt über Nacht stehen und gießt den Brei auf Eiswasser. Beim Durchschütteln färbt sich die wässrige Phase tiefbraun; gleichzeitig scheiden sich an der Trennschicht voluminöse Flocken ab. Diese werden abgesaugt, einige Male mit Wasser gewaschen und in einen Überschuß von eisgekühlter verd. HCl eingerührt. Beim Erwärmen setzt sich ein flockiger Niederschlag ab, der abgesaugt und getrocknet wird. Ausbeute 6,5 g (33 % d.Th.).

Eine Probe wurde aus Methanol/Wasser 3:2 umkristallisiert und gab dann einen Schmelzpunkt von 193°. Ein Mischschmelzpunkt mit der nach XXXIVa hergestellten Verbindung ergab keine Depression. Auch die Analyse ergab die Identität beider Verbindungen.

4,971 mg Subst., 8,603 mg CO_2, 2,067 mg H_2O
7,646 mg Subst., 0,310 ml N_2 bei 23°/736 mm

$C_{13}H_{15}O_7NS$:	ber.	C	47,42	H	4,59	N	4,25
(329,32)	gef.		47,23		4,63		4,52

2,5-Dicarbäthoxy-3-methoxy-4-carbomethoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XXXV).

6,5 g (0,02 mol) XXXIV werden in einem Erlenmeyerkolben mit etwas Methylenchlorid suspendiert und mit 100 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (aus Diaktin hergestellt) übergossen. Unter heftiger N_2-Entwicklung setzt die Reaktion ein, nach deren Beendigung eine klare gelbe Lösung entstanden ist. Man läßt über Nacht stehen, wobei XXXV bereits teilweise auskristallisiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei XXXIII; dabei erhält man XXXV in einer Ausbeute von 3,4 g (49,5 % d.Th.). Aus viel Wasser kristallisiert es in federförmigen Fasern

vom Fp. 162-163°.

4,696 mg Subst.,		8,573 mg CO_2,		2,304 mg H_2O	
$C_{15}H_{19}O_7NS$:	ber.	C	50,42	H	5,36
(357,37)	gef.		49,82		5,49

2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4,5-dicarbäthoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XXXVI).

30 g (0,095 mol) XXV werden in 50 ml Methanol abs. gelöst und unter Umschütteln innerhalb einiger Minuten einer Lösung von 2,15 g (0,095 mol) Na in 50 ml Methanol zugegeben. Unter schwacher Erwärmung bildet sich das Na-Salz von XXV, welches tiefgelb gefärbt in Lösung bleibt. Man läßt 10 min. bei Raumtemperatur stehen und läßt dann unter Rühren langsam eine Lösung von 10,3 g (0,095 mol) Chloressigsäuremethylester in 30 ml abs. Methanol hinzutropfen; dabei beginnt bereits die NaCl-Abscheidung. Man erhitzt darauf 1 h am Rückfluß, läßt abkühlen und saugt vom ausgeschiedenen NaCl ab. Die orangerote Lösung wird unter Rühren zu einer Lösung von 6,5 g (0,285 mol) Na in 70 ml Methanol gegeben und 90 min. am Rückfluß erhitzt. Dabei färbt sich das Reaktionsgemisch dunkelbraun und das Na-Salz von XXXVI fällt als körniges Pulver aus. Es wird nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Methanol gewaschen, in einen Überschuß verd. HCl eingerührt und kurz aufgekocht. Dabei fällt XXXVI in hellbraunen Flocken mit einer Ausbeute von 6 g (18,5 % d.Th.) aus. Zur Reinigung wird aus Methanol/Wasser 3:1 umkristallisiert. Die weißen Nadeln schmelzen bei 166-167° und geben ebenfalls eine blauviolette $FeCl_3$-Reaktion.

4,731 mg Subst.,		8,337 mg CO_2,		2,040 mg H_2O	
$C_{14}H_{17}O_7NS$:	ber.	C	48,98	H	4,99
(343,35)	gef.		48,09		4,82

2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4-carboxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol (XXXVII).

a) 0,85 g (2,5 mmol) XXXVI werden 2 Tage in einer Lösung von 0,2 g NaOH + 2,5 ml Wasser (entspr. 2n-NaOH) bei Raumtemperatur stehen gelassen. Aus den ursprünglich feinen Nadeln ist danach ein grobes Kristallpulver geworden. Es wird samt der Mutterlauge in eine eiskalte Lösung von 0,8 ml konz. HCl + 5 ml Wasser eingerührt, wobei sich weiße Flocken mit einer Ausbeute von 250 g (32 % d.Th.) abscheiden. Zur Bestimmung werden sie aus Methanol umkristallisiert und bilden dann feine Nadeln, die bei 180° zu erweichen beginnen und bei 196° unter Decarboxylierung schmelzen. Die $FeCl_3$-Reaktion ist wie bei XXXVI blauviolett.

4,857 mg Subst.,		8,124 mg CO_2,		1,843 mg H_2O	
$C_{12}H_{13}O_7NS$:	ber.	C	45,72	H	4,16
(315,30)	gef.		45,84		4,26

b) 9 g (0,03 mol) 1,4,5-Tricarbäthoxypyrrolidon-(3) und 3 g (0,03 mol) Thioglycolsäuremethylester werden in 50 ml abs. Methanol gelöst und mit trockenem HCl kondensiert. (Zur Durchführung vgl. XXIII). Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibende ölige Rohprodukt wird in 25 ml Methanol gelöst und unter Rühren zu einer aus 2,3 g (0,1 mol) Na und 25 ml Methanol abs. bereiteten Methylatlösung getropft. Es entsteht eine dunkelbraune Lösung, die 90 min. am Rückfluß gekocht wird. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, wobei das Na-Salz von XXXVII ausfällt, welches abgesaugt und unter Erwärmen in einen Überschuß von verd. HCl eingerührt wird. Es scheiden sich weiße Flocken in einer Ausbeute von 2,8 g (34,5 % d.Th.) ab, die aus Methanol umkristallisiert werden. Die Substanz ist nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Analyse identisch mit der durch Verseifung von XXXVI gewonnenen Verbindung.

2,4-Dicarbomethoxy-3-methoxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XXXVIII).

2 g XXXVII werden mit etwas CH_2Cl_2 suspendiert und mit 50 ml einer aus Diaktin hergestellten ätherischen Diazomethanlösung übergossen. Die nach Beendigung der Reaktion entstandene klare gelbe Lösung wird über Nacht stehen gelassen und wie bei XXXIII beschrieben aufgearbeitet. Beim Abziehen des Äthers fällt ein weißes Kristallpulver aus; die Ausbeute beträgt 1,85 g (85 % d.Th.). Aus Wasser/DMF 2:1 umkristallisiert schmilzt es bei 149°.

3,768 mg Subst., 6,748 mg CO_2, 1,778 mg H_2O
7,387 mg Subst., 0,265 ml N_2 bei 22°/744 mm.

$C_{14}H_{17}O_7NS$:	ber.	C 48,98	H 4,99	N 4,08
(343,35)	gef.	48,87	5,28	4,06

2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4-phenyl-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno-[2,3-c]pyrrol (XXXIX).

18 g (0,056 mol) XXVI werden in 50 ml Methanol abs. gelöst und unter Rühren und Kühlung zu einer Lösung von 1,2 g Na (0,056 mol) in 30 ml Methanol abs. gegeben. Das Na-Salz von XXVI bleibt tiefrot gefärbt in Lösung. Nach 10 Minuten läßt man 5,8 g (0,056 mol) Chloressigsäuremethylester in 20 ml Methanol bei Raumtemperatur innerhalb 10 min. zutropfen, wobei unter leichter Erwärmung und NaCl-Abscheidung die Reaktion einsetzt. Nach 15 min. erhitzt man unter ständigem Rühren 90 min. auf dem Wasserbad, saugt das dunkelbraune Reaktionsprodukt noch heiß vom NaCl ab, gibt eine Lösung von 2,3 g (0,1 mol) Na in 20 ml Methanol hinzu und erhitzt nochmals 30 min. am Rückfluß, wobei das Na-Salz von XXXIX als schweres Pulver ausfällt. Es wird nach dem Erkalten abgesaugt, in heißem Alkohol gelöst und mit 30 ml konz. HCl + 200 ml Wasser angesäuert. Man erhält weiße Flocken, die aus Methanol in Tafeln vom Fp. 135-136° kristallisieren. Ausbeute 4,5 g (23 % d.Th.). Die $FeCl_3$-Reaktion ist blauviolett.

4,006 mg Subst., 9,877 mg CO_2, 2,020 mg H_2O

$C_{17}H_{17}O_5NS$:	ber.	C	58,79	H	4,93
(347,30)	gef.		58,52		4,91

2-Acetyl-3-hydroxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XL)

1,55 g (0,005 mol) XXVII werden in wenig Äthanol suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur auf einmal mit einer Lösung von 0,7 g (0,035 mol) Na in 10 ml abs. Äthanol versetzt. Es entsteht ohne merkliche Erwärmung augenblicklich eine braunrote Lösung, die 10 min. am Rückfluß erhitzt wird. Man läßt abkühlen, gießt das Produkt unter Rühren in eine Lösung von 5 ml Eisessig + 150 ml Wasser und saugt nach einer Stunde die ausgefallenen hellbraunen Flocken ab. Die Ausbeute beträgt 0,8 g (63 % d.Th.). Aus Methanol erhält man farblose Nadeln, die bei 169° schmelzen und eine blutrote $FeCl_3$-Reaktion geben.

4,272 mg Subst., 8,136 mg CO_2, 2,020 mg H_2O

$C_{11}H_{13}O_4NS$:	ber.	C	51,75	H	5,13
(255,30)	gef.		51,98		5,29

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XL.

Man löst 100 mg XL in etwas Äthanol und versetzt mit überschüssiger schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung. Nach kurzer Zeit fallen tiefrote Flocken aus, die abgesaugt und aus Essigester/Dimethylformamid umkristallisiert werden. Die tiefroten langen Fasern schmelzen bei 248–249°.

4,510 mg Subst., 7,842 mg CO_2, 1,725 mg H_2O

$C_{17}H_{17}O_7N_5S$:	ber.	C	46,89	H	3,94
(435,43)	gef.		47,45		4,28

2-Acetyl-3-hydroxy-4-carboxy-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]-pyrrol (XLI).

Man löst 3,2 g (0,01 mol) XXV in 10 ml Äthanol und stellt durch Zugabe einer Lösung von 0,23 g (0,01 mol) Na in 5 ml Äthanol das Na-Salz von XXV her, welches tieforange gefärbt in Lösung bleibt. Dazu gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur die Lösung von 0,92 g (0,01 mol) Chloraceton auf einmal hinzu. Nach wenigen Minuten trübt sich das Gemisch unter schwacher Erwärmung. Man erhitzt 60 min. am Rückfluß, saugt die tiefbraune Lösung von NaCl ab, versetzt sie in der Kälte mit einer Lösung von 0,6 g (ca. 0,025 mol) Na in 10 ml abs. Äthanol, rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur und läßt über Nacht stehen. Dabei scheidet sich das Na-Salz von XLI aus, welches abgesaugt und in eine Mischung aus 3 ml HCl konz. + Eiswasser gerührt wird. XLI fällt als braunes Pulver in einer Ausbeute von 0,7 g (23 % d.Th.) aus und wird zur Reinigung mehrmals aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Danach erhält man farblose Kristalle, die bei 235° nach vorheriger Dunkelfärbung unter Decarboxylierung schmelzen. Die $FeCl_3$-Reaktion ist blutrot.

4,190 mg Subst.,		7,405 mg CO_2,		1,736 mg H_2O	
$C_{12}H_{13}O_6NS$:	ber.	C	48,14	H	4,38
(299,31)	gef.		48,23		4,63

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLI.

100 mg XX werden in Methanol gelöst, mit einem Überschuß einer schwefelsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt und kurz aufgekocht. Über Nacht kristallisiert das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in Form winziger roter Kristalle aus. Sie werden aus Methanol/Dimethylformamid umkristallisiert und schmelzen unter Zersetzung und Decarboxylierung bei 200°.

4,462 mg Subst.,		7,365 mg CO_2,		1,407 mg H_2O	
$C_{18}H_{17}O_9N_5S$:	ber.	C	45,09	H	3,58
(479,44)	gef.		45,05		3,52

1,4,5-Tricarbäthoxy-3-carbäthoxymethylmercaptopyrrol (XLII).

8 g (0,025 mol) XXIII werden in 50 ml CCl_4 gelöst und unter kräftigem Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung innerhalb von 4 Stunden tropfweise mit einer Lösung von 4 g (0,025 mol) Brom in 50 ml CCl_4 versetzt. Die goldgelbe Lösung wird noch einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Nacht stehen gelassen, von einigen ausgeschiedenen Schmieren abfiltriert und im Vakuum in der Kälte eingeengt; die letzten Spuren des Lösungsmittels werden bei 50° an der Ölpumpe entfernt. Es hinterbleibt ein tieforange gefärbtes, zähes Öl, welches beim Anreiben zu einer Kristallmasse erstarrt. Sie wird aus wenig Methanol bei tiefen Temperaturen umkristallisiert und bildet winzige Nadeln vom Fp. 57°. Die Ausbeute beträgt 3,3 g (41,5 % d.Th.). Bei Raumtemperatur ist XLII in Methanol leicht löslich.

4,443 mg Subst.,		8,310 mg CO_2,		2,373 mg H_2O	
$C_{17}H_{23}O_8NS$:	ber.	C	50,84	H	5,78
(401,42)	gef.		51,04		5,97

2,5-Dicarbäthoxy-3-methoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XLIII).

Man suspendiert 19 g (0,066 mol) XXXI in 30 ml CH_2Cl_2, wobei partielle Lösung eintritt. Dazu gibt man portionenweise 300 ml einer nach Vorschrift aus Diaktin hergestellten Diazomethanlösung. Die Reaktion verläuft unter heftigem Aufbrausen. Nach ihrer Beendigung ist eine klare gelbe Lösung entstanden, aus der sich im Laufe mehrerer Stunden langsam farblose Kristallnadeln abscheiden. Man stellt noch eine Stunde lang in eine Kältemischung, zersetzt das überschüssige Diazomethan mit etwas Eisessig und saugt ab; Ausbeute 16,5 g. Aus der Mutterlauge kann man beim Einengen weitere 2 g gewinnen; Gesamtausbeute 18,5 g (93 % d.Th.). Feine farblose Nadeln (aus Methanol/Wasser 3:2), Fp. 115°.

4,948 mg Subst.,		9,455 mg CO_2,		2,530 mg H_2O	
$C_{13}H_{17}O_5NS$:	ber.	C	52,17	H	5,73
(299,34)	gef.		52,14		5,72

2-Carboxy-3-methoxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrrol (XLIV).

31 g (0,1 mol) XLIII werden mit 300 ml 2n-NaOH ungefähr eine Stunde am Rückfluß erhitzt, bis eine klare rote Lösung entsteht. Sie wird von einigen Verunreinigungen abgesaugt, mit Essigsäure genau neutralisiert - wobei heftige CO_2-Entwicklung auftritt - und mit festem Natriumacetat abgepuffert. Dabei fallen schuppige Kristalle aus, die abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen werden. Ausbeute 18 g (93 % d.Th.). XLIV kristallisiert aus Wasser unter Zusatz von wenig Eisessig in kurzen, büschelförmig angeordneten Stäbchen, die ab 240° langsam verkohlen. Sie sind unlöslich in Wasser, Alkohol und allen unpolaren Lösungsmitteln, löslich dagegen in Laugen und Mineralsäuren.

4,209 mg Subst., 7,371 mg CO_2, 1,775 mg H_2O
4,237 mg Subst., 0,275 ml N_2 bei 23°/736 mm

$C_8H_9O_3NS$:	ber.	C	48,24	H	4,56	N	7,03
(199,22)	gef.		47,79		4,71		7,24

3-Hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrroliumsulfat (XLV).

Man trägt 15,5 g (0,075 mol) XLIV portionsweise in 50 ml siedende 2n-H_2SO_4 ein; sobald die CO_2-Entwicklung etwas abgeklungen ist, fährt man mit der Zugabe fort. Nach etwa 10 min. ist alles umgesetzt; man läßt noch 15 min. sieden und kühlt dann ab, wobei bereits die Kristallisation einsetzt. Sie wird durch einstündiges Ausfrieren in Eis-Kochsalz beendet und liefert 7 g XLV, die abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen werden. Beim langsamen Eindunsten der Mutterlauge, die sich dabei von orange über grün nach dunkelbraun verfärbt, fallen weitere 4,5 g aus. Die Gesamtausbeute beträgt also 11,5 g (77 %, bezogen auf das neutrale Sulfat). Die Verbindung kristallisiert aus verd. H_2SO_4 in kurzen, harten Säulen, die ab 240° allmählich verkohlen. Die Analysenergebnisse treffen annähernd auf das neutrale Sulfat 2 $C_6H_7ONS \cdot H_2SO_4$ zu.

4,548 mg Subst., 6,565 mg CO_2, 1,660 mg H_2O
3,233 mg Subst., 0,231 ml N_2 bei 28°/723 mm
4,350 mg Subst., 3,435 mg SO_4
2 $C_6H_7ONS \cdot H_2SO_4$: ber. C 37,88 H 4,24 N 7,36 S 25,29
(380,45) gef. 39,39 4,08 7,88 26,37

3-Hydroxy-4H,6H-thieno[2,3-c]pyrroliumchlorid (XLVI).

XLV wird in heißer verd. H_2SO_4 gelöst und die Lösung mit einem Überschuß von konz. HCl versetzt. Dabei fällt in praktisch quantitativer Ausbeute das Hydrochlorid aus, welches abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen wird. Es kristallisiert aus wenig Wasser in farblosen Nadeln, die ab 240° verkohlen.

4,989 mg Subst., 7,740 mg CO_2, 1,930 mg H_2O
3,340 mg Subst., 0,256 ml N_2 bei 28°/721 mm
9,512 mg Subst., 13,260 mg $BaSO_4$
$C_6H_7ONS \cdot HCl$: ber. C 40,66 H 4,55 N 7,90 S 18,61
(177,66) gef. 42,35 4,33 8,25 19,12

1-Carbäthoxy-4-acetylpyrrolidon-(3) (XLVII).

44 g (0,25 mol) N-Carbäthoxy-glycinäthylester werden mit etwas Benzol abs. verdünnt und im Laufe einer Viertelstunde bei Raumtemperatur unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit zu einer Mischung von 12 g $NaNH_2$ (0,3 mol = 40 ml 30%ige benzolische Suspension DEGUSSA) und 200 ml Benzol abs. getropft. Unter Erwärmung und NH_3-Entwicklung bildet sich das gallertige Na-Salz. Dazu tropft man innerhalb 1-2 Stunden 18 g (0,025 mol) Methylvinylketon + 30 ml Benzol abs., wobei man rührt. Der Ringschluß erfolgt unter beträchtlicher Erwärmung; das tiefbraune Reaktionsgemisch wird 2 h am Rückfluß gekocht, wobei sich harzige Massen abscheiden. Nach dem Abkühlen gießt man sofort unter Rühren in einen geringen Überschuß von eisgekühlter Schwefelsäure, trennt die Benzolschicht ab und schüttelt noch einige Male mit insgesamt 400 ml Benzol oder Methylenchlorid aus. Es bleiben beträchtliche Mengen unlöslicher

Schmieren zurück, deren Abtrennung recht mühselig ist. Die gereinigten Extrakte werden mit 100 ml 1 %iger Na-Bicarbonatlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels geht an der Ölpumpe bei 123°/0,3 mm ohne Zersetzung ein klares, schwach grünlich gefärbtes Öl über, welches in der Vorlage zu farblosen Nadeln erstarrt; Ausbeute 7,5 g (15 % d.Th.). Diese kristallisieren aus Petroläther und schmelzen bei 74–75°. Die methanolische Lösung zeigt eine tiefrote $FeCl_3$-Reaktion.

4,961 mg Subst.,	9,565 mg CO_2,		2,965 mg H_2O		
$C_9H_{13}O_4N$:	ber.	C	54,26	H	6,58
(199,20)	gef.		54,27		6,69

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLVII.

Beim Versetzen der methanolischen Lösung von XLVII mit schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung fällt nach kurzem Erwärmen das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in gelben Flocken aus. Aus Essigester/Dimethylformamid erhält man gelbe Nadeln vom Fp. 192–194°. Die Analyse zeigt, daß beide Carbonylgruppen mit DNP reagieren.

2,920 mg Subst.,	0,585 ml N_2 bei 28°/733 mm		
$C_{21}H_{21}O_{10}N$:	ber.	N	22,57
(559,47)	gef.		22,49

1-Carbäthoxy-3-[1'-carbanilidomethylmercapto]-äthyliden--pyrrolidon-(4) (XLVIII).

Man löst 1,5 g (7,5 mmol) XLVII und 2,5 g (15 mmol) frisch bereitetes Thioglycolsäureanilid (doppelt molare Menge) in 10 ml Methanol, säuert mit 5 Tropfen konz. HCl an und erhitzt 15 min. zum Sieden. Die Lösung nimmt dabei eine gelbrote Farbe an. Beim Abkühlen im Eisschrank fallen allmählich weiße Kristalle aus, die nach 2 h abgesaugt werden (0,3 g). Durch Eindunsten des

Filtrats, Digerieren mit lauwarmem Methanol und Absaugen erhält man als Rückstand weitere 0,9 g; die Gesamtausbeute beträgt also 1,2 g (45,5 % d.Th.). Aus Methanol kristallisiert XLVIII in feinen Nadeln vom Fp. 190-191°.

4,422 mg Subst., 9,505 mg CO_2, 2,379 mg H_2O

$C_{17}H_{20}O_4N_2S$:	ber.	C	58,60	H	5,79
(348,43)	gef.		58,66		6,02

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLVIII.

Man versetzt die heiße methanolische Lösung von XLVIII mit überschüssiger DNP-Lösung und erwärmt kurz; dabei fallen rote Flocken aus, die nach dem Abkühlen aus Methanol/Dimethylformamid umkristallisiert werden. Orangerote verfilzte Nadeln vom Fp. 260°.

4,601 mg Subst., 8,852 mg CO_2, 1,973 mg H_2O

$C_{23}H_{24}O_7N_6S$:	ber.	C	52,26	H	4,58
(528,56)	gef.		52,51		4,79

1-Carbanilido-3-methyl-5-carbäthoxy-4H,6H-thieno [3,4-c] pyrrol (IL).

1 g XLVIII wird durch Erwärmen in 10 ml Äthanol abs. gelöst und mit 10 ml 2n-Na-Äthylatlösung versetzt. Man erhält eine weinrote Lösung, die einige Tage bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kölbchen stehen gelassen wird, wobei sich die Farbe allmählich nach braunrot vertieft. Die Lösung wird unter kräftigem Rühren in Eiswasser gegossen, wobei sich braune Flocken abscheiden, die mehrmals aus wässrigem Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert werden. Man erhält so hellbraune Kristalle vom Fp. 133°. Die Ausbeute ist gering.

3,696 mg Subst., 8,344 mg CO_2, 1,814 mg H_2O

$C_{17}H_{18}O_3N_2S$:	ber.	C	61,79	H	5,49
(330,42)	gef.		61,61		5,49

2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethylamino-3-hydroxy-4-methyl-thiophan (L).

Man gibt 8,9 g (0,1 mol) Glycin-methylester portionenweise unter Wasserkühlung und Umrühren zu 17,4 g (0,1 mol) 1-Carbomethoxy-4-methyl-thiophanon-(3). Unter heftiger Erwärmung bildet sich ein weißer Kristallbrei, der sich beim Stehen über Nacht völlig verflüssigt. Das grüngelbe, zähe Öl läßt sich unzersetzt destillieren; nach einem geringen Vorlauf von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt geht L bei 180–190°/0,5 mm als gelbes Öl über. Die Analysenfraktion wurde zwischen 166–168°/0,007 mm aufgefangen. Gesamtausbeute 21 g (80 % d. Th.).

4,395 mg Subst., 7,285 mg CO_2, 2,480 mg H_2O
3,182 mg Subst., 0,167 ml N_2 bei 32°/727 mm
3,710 mg Subst., 1,315 mg SO_4

$C_{10}H_{17}O_5NS$:	ber.	C 45,61	H 6,51	N 5,33	S 12,18
(263,32)	gef.	45,32	6,32	5,62	11,83

3-Carbomethoxymethylamino-4,5-dicarbomethoxy-2,5-dihydro-thiophen (LI).

33,9 g (0,015 mol) 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(3) und 13,5 g (0,015 mol) Glycin-methylester werden ohne Lösungsmittel zusammengegeben; die Reaktion verläuft unter heftiger Erwärmung und Trübung. Man erhält ein gelbes, zähes Öl, welches mit 0,3 ml Eisessig versetzt, auf dem Wasserbad 5 h erwärmt und über Nacht stehen gelassen wird. Dabei scheidet sich eine nahezu theoretische Menge Wasser ab, die in einer Umwälzapparatur mit Benzol azeotrop abdestilliert wird. Die gelbe Lösung wird von etwas festem Glycocollacetat abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an der Ölpumpe fraktioniert. Man erhält mit einer Ausbeute von 53,5 % ein sehr zähes, grünstichig gelbes Öl vom Sdp. 180–190°/0,2 mm; die Analysenfraktion wurde bei 185–188°/0,15 mm aufgefangen.

6,648 mg Subst., 11,100 mg CO_2, 3,178 mg H_2O

$C_{11}H_{15}O_6NS$:	ber.	C 45,66	H 5,23	
(289,31)	gef.	45,57	5,34	

2-Carbomethoxy-3-anilino-4-methyl-4,5-dihydrothiophen (LII).

17,4 g (0,1 mol) 4-Methyl-2-carbomethoxy-thiophenon-(3) und 9,3 g (0,1 mol) frisch destilliertes Anilin werden zusammengegeben, mit 0,5 ml Eisessig versetzt, 8 h auf dem Wasserbad erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Morgen wird das ausgeschiedene Wasser mit Benzol azeotrop abdestilliert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an der Ölpumpe fraktioniert. Nach einem kurzen Vorlauf geht zwischen 160° und 175°/0,6 mm ein goldgelbes, geruchloses, zähes, klares Öl über. Bei der Rektifikation lag der Siedepunkt bei 141-142°/0,03 mm; die Ausbeute betrug 16 g (64 % d.Th.).

4,755 mg Subst.,		10,950 mg CO_2,		2,661 mg H_2O	
$C_{13}H_{15}O_2NS$:	ber.	C	62,62	H	6,07
(249,33)	gef.		62,85		6,26

2-Carbomethoxy-3-anilino-4-methylthiophen (LIII).

12,5 g (0,05 mol) LII und 1,85 g fein gepulverter Schwefel werden in 70 ml Dimethylformamid 3 h zum gelinden Sieden erhitzt. Dabei entwickelt sich reichlich H_2S, und die Lösung färbt sich schwarzbraun. Nach Beendigung der Schwefelwasserstoff-Entwicklung wird das Lösungsmittel i.V. abdestilliert und der Rückstand an der Ölpumpe destilliert. Bei 120-135°/0,04 mm geht ein orangegelbes, zähes Öl über, welches beim Anreiben zu einer breiigen Kristallmasse erstarrt. Die Rohausbeute beträgt 6,5 g (52,5 % d.Th.). Man digeriert mit wenig Methanol, kühlt in Aceton-Trockeneis und saugt scharf ab. Es hinterbleibt ein weißes Kristallpulver in einer Reinausbeute von 4,5 g (36 % d.Th.). Aus Methanol erhält man farblose Tafeln vom Fp. 84°.

4,632 mg Subst.,		10,721 mg CO_2,		2,223 mg H_2O	
$C_{13}H_{13}O_2NS$:	ber.	C	63,13	H	5,31
(247,32)	gef.		63,17		5,33

2-Carboxy-3-anilino-4-methylthiophen (LIV).

Man erhitzt 3,25 g (13 mmol) LIII mit 30 ml 2n-NaOH ca. 1 h am Rückfluß, bis vollständige Lösung eingetreten ist, und saugt noch heiß von Verunreinigungen ab. Beim Erkalten kristallisiert das schwerlösliche Na-Salz von LIV in langen, seidigen Fasern aus. Man gibt noch 50 ml Wasser hinzu, erwärmt bis zur vollständigen Lösung und neutralisiert mit Eisessig. Dabei fällt LIV schon in sehr reinen, farblosen Nadeln aus. Es läßt sich aus Methanol unter Zusatz von etwas Wasser umkristallisieren und schmilzt nach vorherigem Erweichen bei 109-114° unter Decarboxylierung. Ausbeute 2,9 g (94,5 % d.Th.).

4,275 mg Subst.,	9,694 mg CO_2,		1,909 mg H_2O		
$C_{12}H_{11}O_2NS$:	ber.	C	61,77	H	4,76
(233,29)	gef.		61,88		4,99

2-Methyl-thieno[3,2-b]chinolon-(9) (LV).

Man übergießt 1,5 g (6,6 mmol) LIV mit 10 ml konz. H_2SO_4 und rührt um, wobei allmählich unter schwacher Erwärmung eine orangegelbe Lösung entsteht. Sie wird 2 h auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die Farbe in schmutziggrün übergeht. Nach dem Abkühlen wird sie auf gestoßenes Eis gegossen, wobei sich weiße Flocken abscheiden; sie werden nach einigen Stunden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält schwach grünliche Kristalle in einer Rohausbeute von 1,2 g (86 % d.Th.), die aus Dimethylformamid umkristallisiert werden. Die Reinausbeute beträgt dann 0,6 g (43 % d.Th.). Die hellorangefarbenen Tafeln verkohlen langsam ab 325°. LV ist unlöslich in heißem Alkohol und wässrigen Alkalien, dagegen löst es sich in alkoholischer Kalilauge leicht mit violetter Fluoreszenz.

4,991 mg Subst.,	12,171 mg CO_2,		1,945 mg H_2O		
$C_{12}H_9ONS$:	ber.	C	66,30	H	4,18
(217,28)	gef.		66,55		4,36

Literaturverzeichnis.

1) E. Benary, Ber. 63, 2601 (1930)
2) W. Franke, R. Kraft, Ang.Chemie 67, 398 (1955)
3) P.C. Mitter, A. Bhattacharya, Quart.J.Ind.chem.Soc. 4, 149 (1927)
4) R. Hull, B.J. Lowell, H.T. Openshaw, L.C. Paynan, A.R. Todd, J.chem.Soc. 1946, 361
5) W. Braker, E.J. Pribyl, J.T. Sheehan, E.R. Spitzmiller, W.A. Lott, Am.Soc. 69, 3072 (1947)
6) L.O. Ross, L. Goodman, B.R. Baker, Am.Soc. 81, 3108 (1959)
7) R.B. Woodward, R.H. Eastman, Am.Soc. 68, 2229 (1946)
8) H. Schädler, Diplomarbeit Erlangen 1958
   H. Meckl, Dissertation Erlangen 1958
9) P. Schipprak, Dissertation Erlangen 1955
10) G. Werner, Diplomarbeit Erlangen 1958
11) R.P. Linstead, E.G. Noble, J.M. Wright, Soc. 1937, 916
12) B.R. Baker, M.V. Querry, S.R. Safir, S. Bernstein, J.org.Ch. 12, 142 (1947)
13) H.R. Snyder, L.A. Carpino, J.F. Zack, J.F. Mills, Am.Soc. 79, 2556 (1957)
    H.R. Snyder, D.S. Matteson, Am.Soc. 79, 3610 (1957)
14) H. Pfeiffer, Dissertation Erlangen 1961
15) R. Rippel, unveröffentlichte Arbeit
16) R. Kuhn, G. Osswald, B. 89, 1429 (1956)
17) R.J. Tuite, A.D. Josey, H.R. Snyder, Am.Soc. 82, 4360 (1960)
18) B. Eistert, R. Wessendorf, B. 94, 2590 (1961)
19) H. Habicht, Dissertation Erlangen 1958
20) E. Gründl, unveröffentlichte Arbeit

21) O. Kuckert, B. 18, 618 (1885)
E. Knoevenagel, E. Reinecke, B. 32, 420 Anm. (1891)
G. Korschun, C. Roll, Bl. [4] 33, 1106 (1923)
H. Precht, B. 11, 1193 (1878)
C. Duisberg, A. 213, 166 (1882)
aus: Houben-Weyl, Bd. 11/1, 172
22) A. Cohen, Soc. 1950, 3005
23) L. Knorr, B. 16, 2593 (1883)
M. Conrad, L. Limpach, B. 20, 944 (1887)
G.A. Reynolds, C.R. Hauser, Org.Synth. 29, 70 (1949)
24) C. Graebe, K. Lagodzinski, B. 25, 1734 (1892);
A. 276, 35 (1893)
25) C. Graebe, J. Lochner, A. 279, 278 (1894)
26) W. Steinkopf, Eva Günther, A. 522, 28 (1936)

Lebenslauf.

Am 24. September 1933 wurde ich als Sohn des damaligen Oberleutnants des Marineingenieurwesens Dodo T e r g a u und seiner Ehefrau Helma, geb. Strobelberger, in Wilhelmshaven geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Bremerhaven und Kiel, wo ich Ostern 1940 in die Volksschule eintrat. Nach weiteren Schulbesuchen in Bad Schwartau und Voxtrup bei Osnabrück besuchte ich vom Sommer 1945 bis zum Frühjahr 1947 das Ratsgymnasium in Osnabrück; nach der Übersiedelung meiner Familie nach Essen trat ich in das dortige humanistische Burggymnasium ein, das ich Ostern 1954 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im gleichen Jahr begann ich an der Philosophisch-Theologischen Hochschule Bamberg das Studium der Chemie, wechselte jedoch schon im Wintersemester 1954/55 nach Erlangen über, wo ich seitdem ununterbrochen studiert habe. Im November 1956 legte ich hier die Diplomchemiker-Vorprüfung, zwei Jahre später die Diplomchemiker-Hauptprüfung ab.

Während der Semesterferien arbeitete ich häufig als Werkstudent, so im Forschungslaboratorium der Siemens-Schuckert-Werke in Erlangen und bei der Th. Goldschmidt-AG in Essen. Seit dem Wintersemester 1960/61 bekleidete ich eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für organische Chemie der Universität Erlangen.

Photoduck von JOH
Anton Meier & Co.
Erlangen - Hauptstraße 47 - Ruf 3144